

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Juni 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/050658 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 487/04,  
A61P 5/48

31, 89083 Ulm (DE). KAUFFMANN-HEFNER, Iris  
[DE/DE]; Oelbachstrasse 10/1, 88448 Attenweiler (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013648

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. Dezember 2003 (03.12.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 56 264.4 3. Dezember 2002 (03.12.2002) DE  
103 09 927.1 7. März 2003 (07.03.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HAUER, Norbert  
[DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE).  
HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16,  
88441 Mittelbiberach (DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE];  
Schloss 3, 88447 Warthausen (DE). ECKHARDT,  
Matthias [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 Biberach  
(DE). MAIER, Roland [DE/DE]; Bodelschwing-  
strasse 39, 88400 Biberach (DE). MARK, Michael  
[DE/DE]; Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 Biberach (DE).  
TADAYYON, Mohammad [GB/DE]; Schülinstrasse

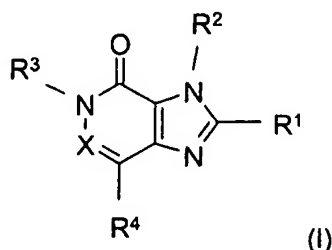
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED IMIDAZO-PYRIDINONES AND IMIDAZO-PYRIDAZEIONES, THE PRODUCTION  
AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE-SUBSTITUIERTE IMIDAZO-PYRIDINONE UND IMIDAZO-PYRIDAZINONE, IHRE HERSTEL-  
LUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

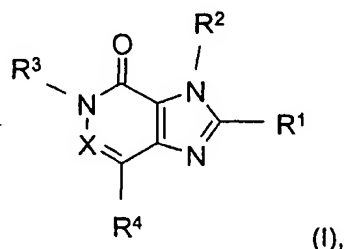
(57) Abstract: The invention relates to substituted imidazo-pyridinones and imidazo-pyridazinones of general formula (I) wherein R<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> are defined as in Claim, the tautomers thereof, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof and the salts thereof, which have valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on the activity of the enzyme dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2004/050658 A1

**Neue substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone, ihre  
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Imidazo-  
pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und  
deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorga-  
nischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigen-  
schaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des  
Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung  
zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusam-  
menhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der  
DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von  
Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel  
(I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel  
sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der  
allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf-  
weisen, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren  
Gemische und deren Salze, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen  
enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R<sup>5</sup>,

wobei R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

5 R<sup>1</sup> eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-  
10 Position durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

oder eine durch eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist  
15 oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

R<sup>2</sup> eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-  
oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

20

eine lineare oder verzweigte C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkynylgruppe,

25 eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylmethylgruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-,  
30 Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder  
Pyrazinylmethylgruppe,

R<sup>3</sup> eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Naphthyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

5

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

10

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, [Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

15

eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

20

eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Morpholin-4-yl-, Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

25

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

30

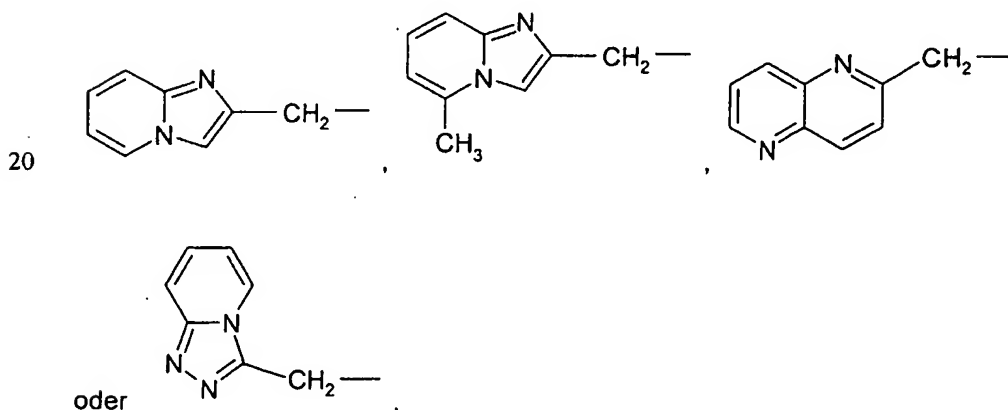
eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

- 5 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

- 10 und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, ankondensiert sein kann

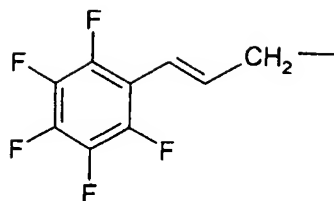
- 15 und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,

eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln

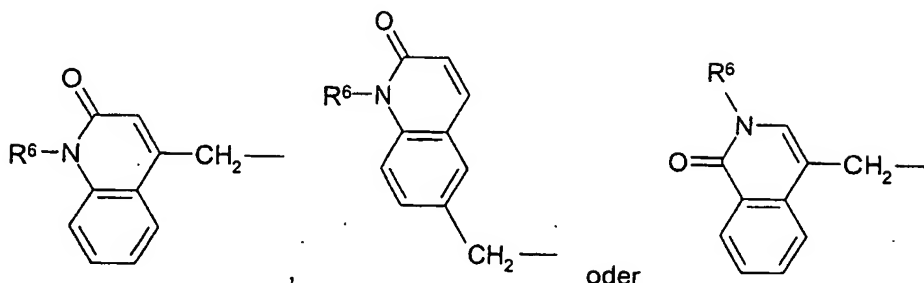


- 25 eine Gruppe der Formel

5



oder eine Gruppe der Formeln



5

in der  $R^6$  jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

- 10 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder

- 15 Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

20

$R^1$  eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder Piperidin-3-yl-aminogruppe,

$R^2$  eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome, durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

5

eine lineare oder verzweigte  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe,

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

10 

eine Cyclopropylmethylgruppe,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

15

$R^3$  eine lineare oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyano-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- $C_{1-2}$ -alkyl- oder

20 

Naphthyl- $C_{1-2}$ -alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

25

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxy-, Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, ( $C_{1-3}$ -Alkylamino)-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, [Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino]-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonylamino-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-carbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

30

eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Heteroaryl-methylgruppe,

- 5 wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

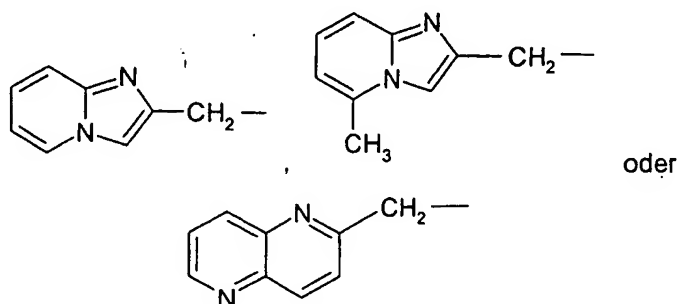
10

und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, ankondensiert sein kann

15

und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,

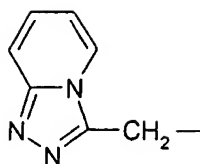
- 20 eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formeln



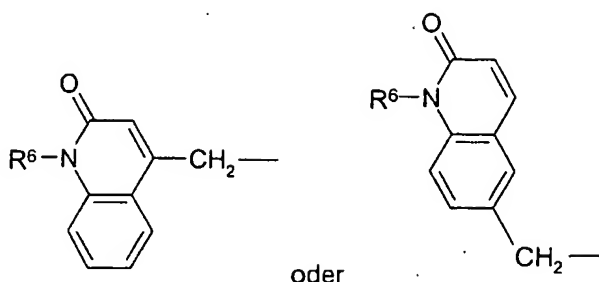
- 25 eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



8



oder eine Gruppe der Formeln



5

in der R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

- 10 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

- und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder  
 15 Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,

- 20 insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie oben erwähnt definiert sind und

R<sup>1</sup> eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 Eine zweite Untergruppe der bevorzugten Verbindungen betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie oben erwähnt definiert sind und

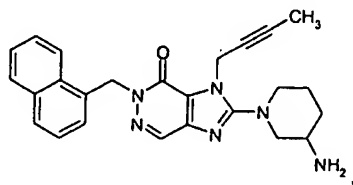
- 10 R<sup>2</sup> eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

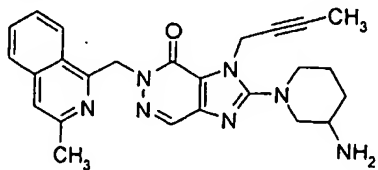
Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



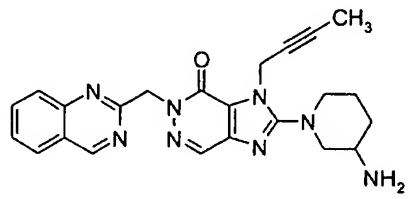
20

- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but2-ynyl-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

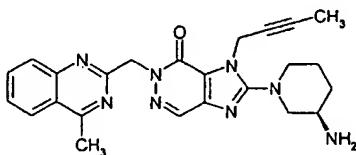


25

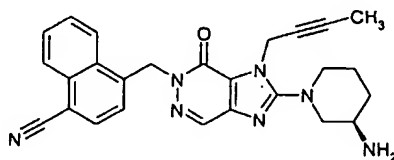
- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 5 (4) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

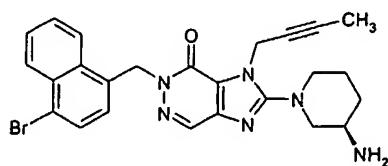


- 10 (5) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

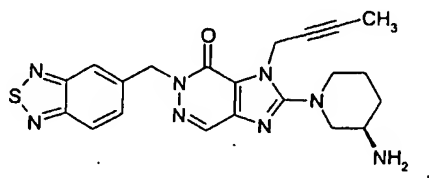


- (6) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-bromnaphth-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

15

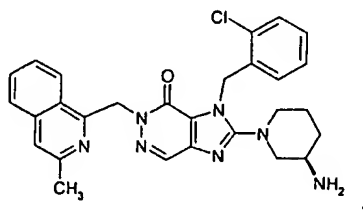


- (7) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



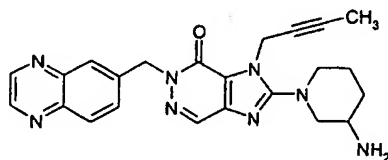
5

- (8) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-chlorobenzyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

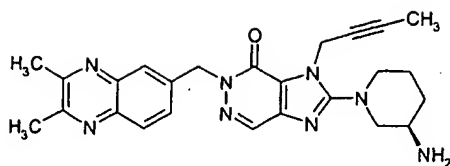


10

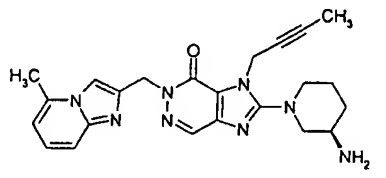
- (9) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 15 (10) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

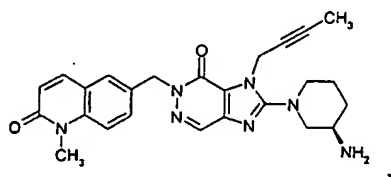


- (11) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



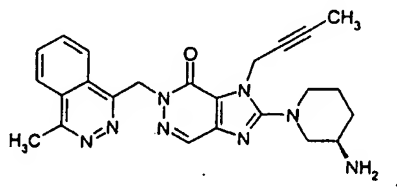
5

- (12) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(1-methyl-1*H*-chinolin-2-on-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



10

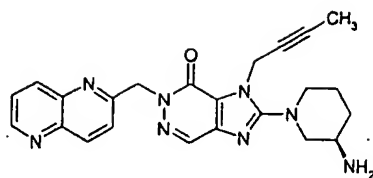
- (13) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-phthalazin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



15

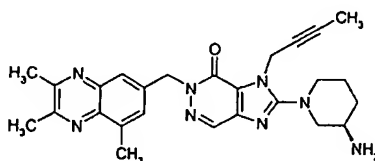
- (14) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-([1,5]naphthyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

13



und

- (15) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



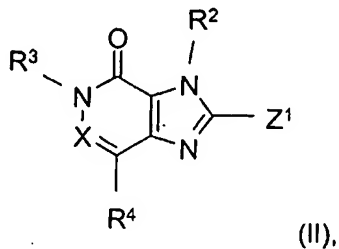
sowie deren Enantiomere und deren Salze.

10

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

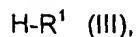
a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

15



in der X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und Z<sup>1</sup> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel

20

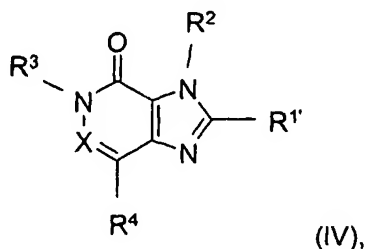


in der  $\text{R}^1$  wie eingangs definiert ist.

- 5 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylen-  
glycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in  
Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcar-  
bonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base,  
10 z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base),  
wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen kön-  
nen, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem  
Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen  
zwischen  $-20$  und  $180^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$   
15 und  $120^\circ\text{C}$ , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel  
oder in einem Überschuß des Amins der allgemeinen Formel  $\text{R}^4\text{-H}$  durchgeführt  
werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



- in der  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  
25  $\text{R}^1$  eine der eingangs für  $\text{R}^1$  erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-,  
Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts,  
5 Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

10

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol  
15 oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

15

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen  
20 wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

20

die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise  
25 Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen  
30 zwischen 0°C und Raumtemperatur.

30

Gewünschtenfalls wird anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten und/oder



eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt und/oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt.

- Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-,  
10 Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

- 15 Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

- als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-  
20 Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

- 25 als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- 30 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder

Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

5

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

15

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

20

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

25

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

30

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-

methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt  
5 beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

10 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

15 So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol.  
20 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen,  
25 anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere  
30 Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen

oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

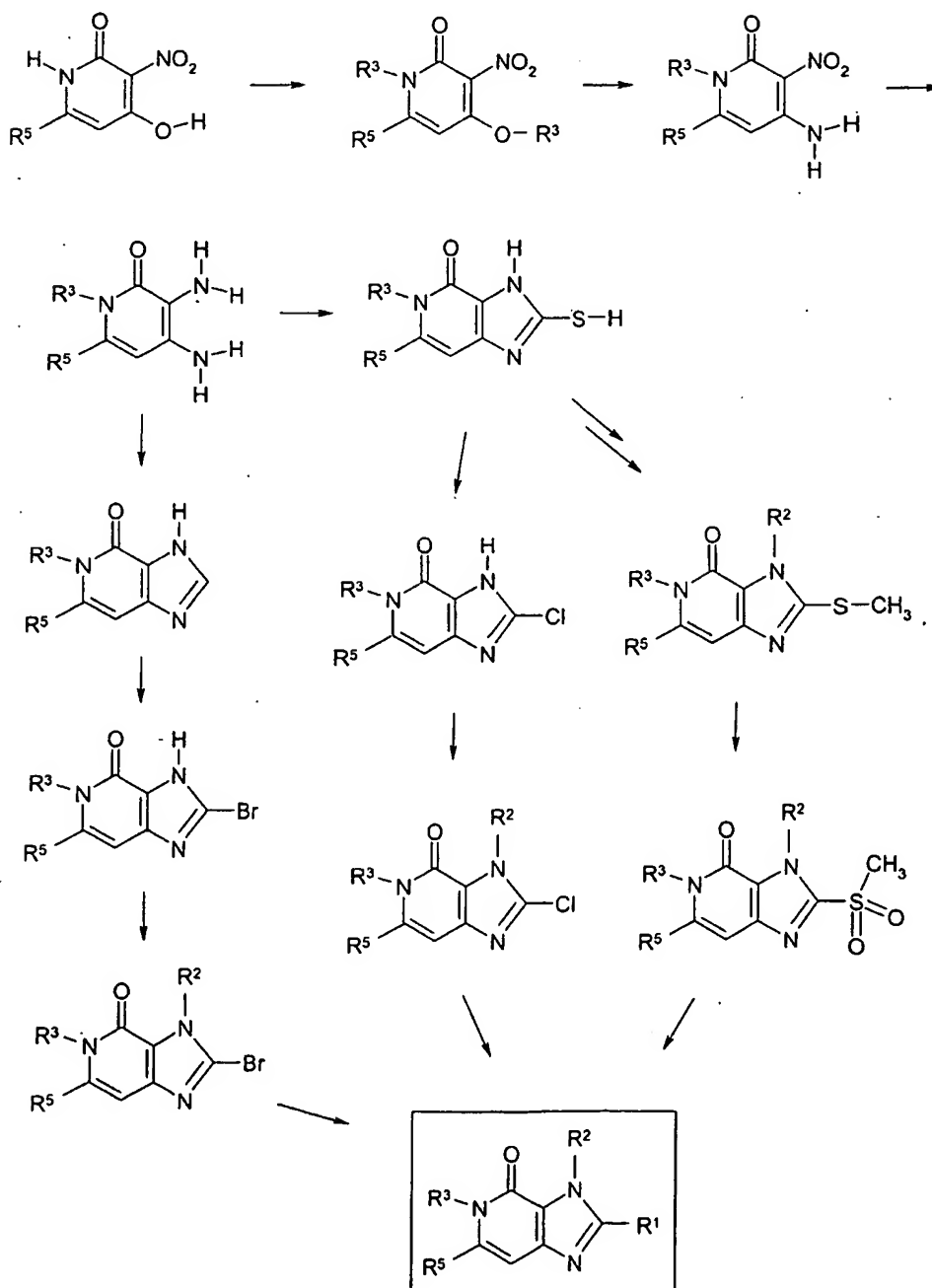
Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch die in Schema 1 bis 5 dargestellten Synthesewege. Bevorzugt ist die in Schema 4 wiedergegebene Synthese.

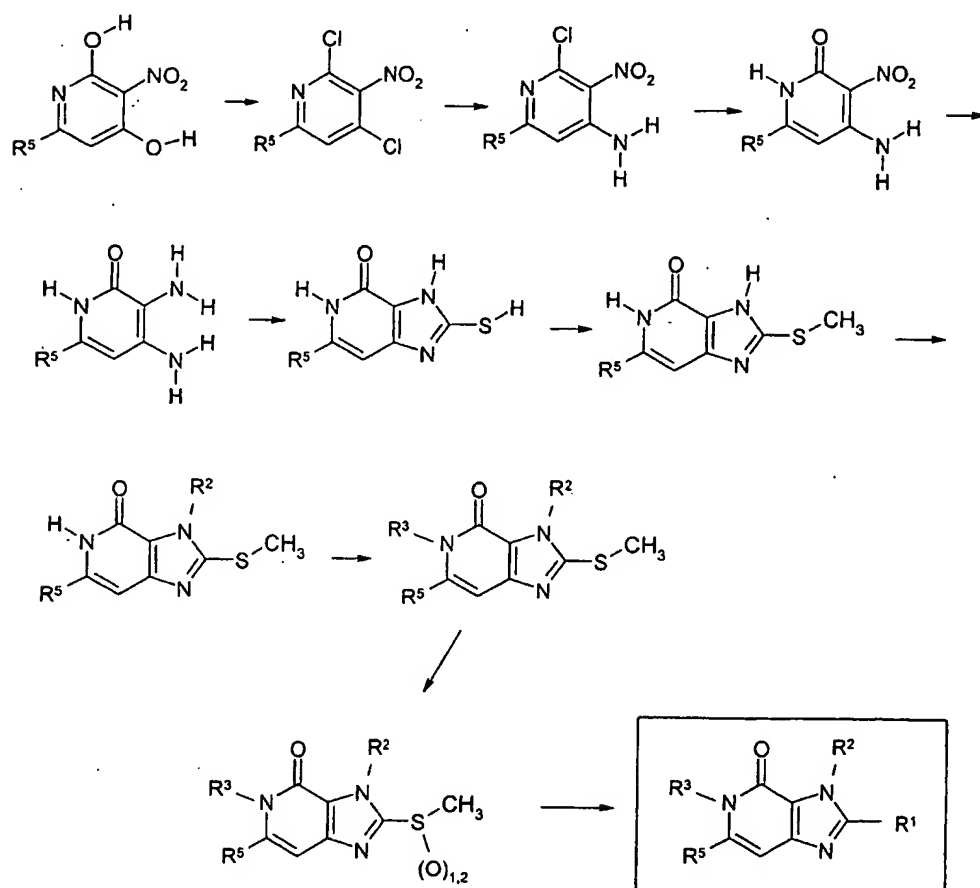
**Schema 1:**

möglicher Syntheseweg zu den substituierten  
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



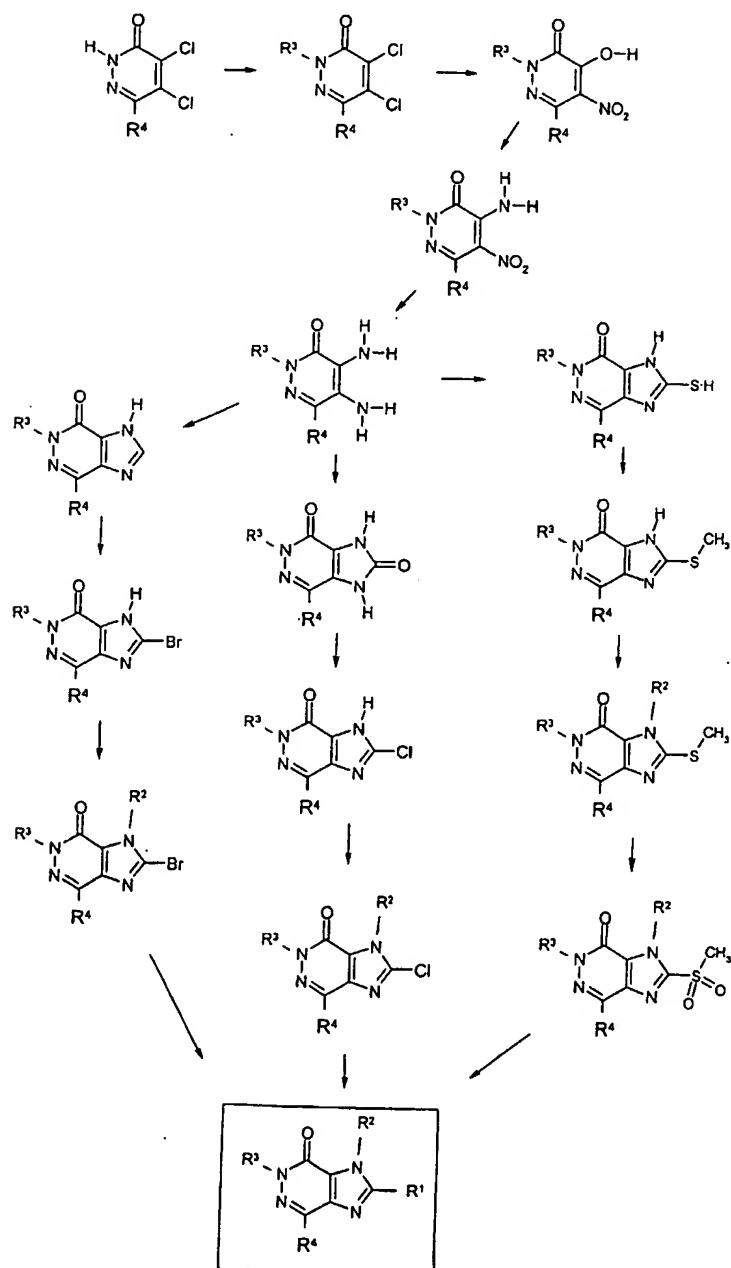
**Schema 2:**

möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten  
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



**Schema 3:**

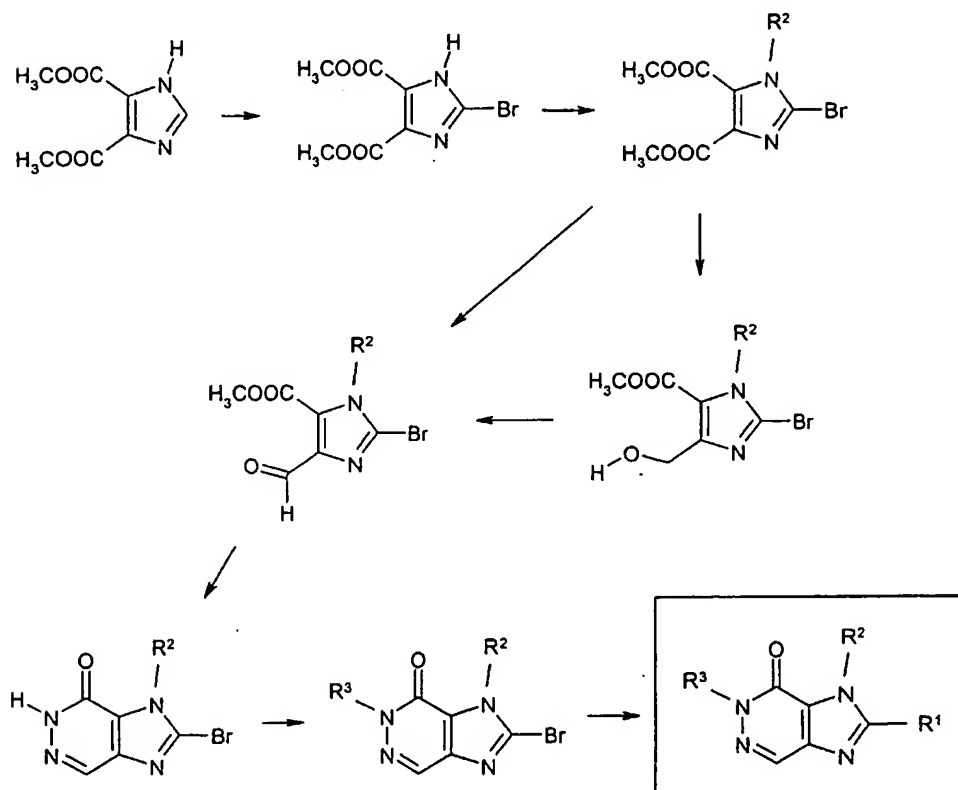
möglicher Syntheseweg zu den substituierten  
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen



**Schema 4:**

möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten  
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen

5

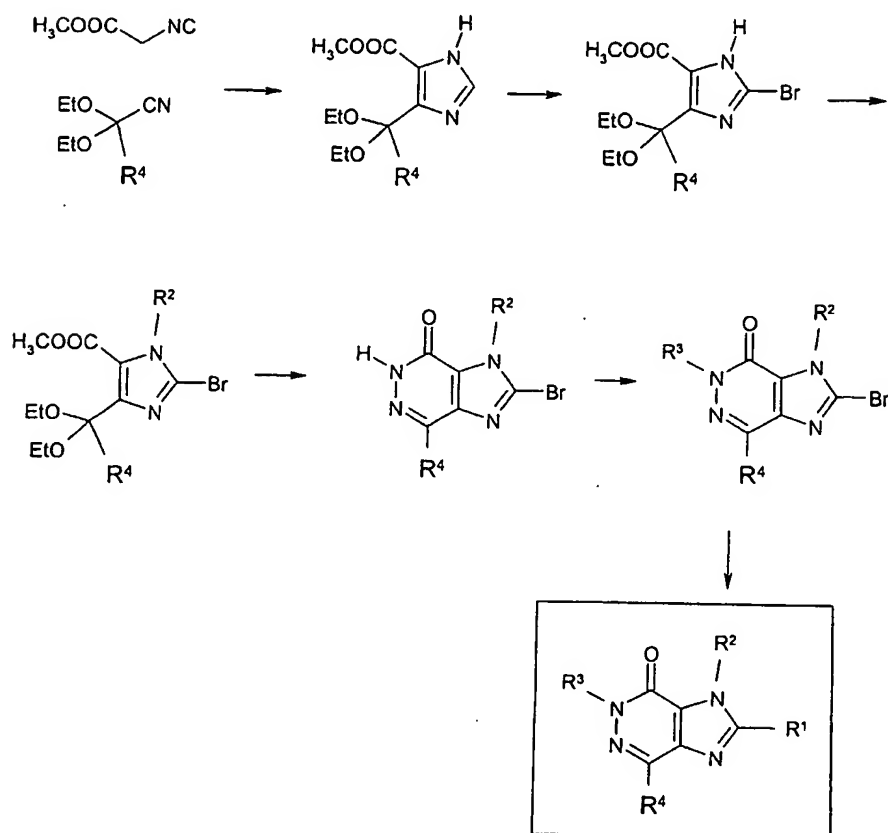




**Schema 5:**

weiterer möglicher Syntheseweg zu den substituierten  
3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen

5



Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

5

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein  
10 Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde  
15 von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

20

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde  
25 zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfen- den Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen,  
30 wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die

Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

| Verbindung<br>(Beispiel Nr.) | DPP-IV-Hemmung<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|------------------------------|---|
| 2                            | 13                                      |
| 7                            | 5.4                                     |
| 182                          | 1.2                                     |
| 191                          | 14                                      |
| 195                          | 17                                      |
| 202                          | 9.8                                     |
| 205                          | 5.4                                     |
| 217                          | 10                                      |

5

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

10

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geig-

15

20

net, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. Gl 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der

Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder  $\beta$ 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All-  
10 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30  
15 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser,  
20 Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.  
25

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Für die Synthese der Verbindungen, die eine chirale 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe enthalten, wurde das entsprechende chirale Reagenz, nämlich (*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin als Ausgangsmaterial verwendet. (*R*)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin wurde ausgehend von (*R*)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin, welches analog dem literaturbekannten (*S*)-Enantiomer hergestellt wurde (s. Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth.Comm.; 28; 21; 1998; 3919-3926), wie folgt hergestellt:

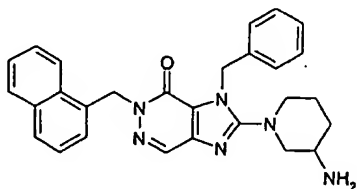
Ca. 2 g (*R*)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin in 20 ml Methanol werden 24 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3 bar in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeeengt.

Schmelzpunkt: 119°C

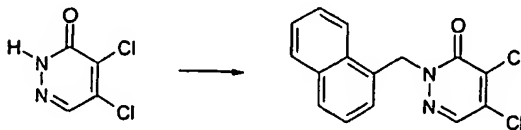
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 1

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



1 a) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



Zu einer Lösung von 10.0 g (60.61 mMol) 4,5-Dichlor-3-hydroxy-pyridazin in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden 9.0 g (65 mMol) Kaliumcarbonat gegeben, dann 9.42 g (63 mMol) 1-(Chlormethyl)-naphthalin zugesetzt und 17 Stunden bei 50°C gerührt. Die dunkle Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 300 ml dest. Wasser versetzt, dann 300 ml Dichlormethan eingerührt, über Celite abgesaugt, die wäßrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 250 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung über Kieselgel filtriert und dann eingeengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

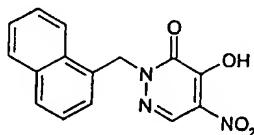
Ausbeute: 67.6% der Theorie.

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$  (305.17)

Rf-Wert: 0.71 (Kieselgel, Dichlormethan)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 305/7$  (Cl)

1 b) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



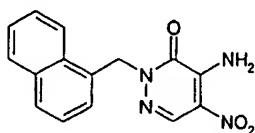
Zu einer Lösung von 12 g (39.3 mMol) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 120 ml Dimethylformamid wurde eine Lösung von 11.04 g (160 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch 24 Stunden bei 85°C gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit einer Mischung aus 30 ml halbkonzentrierter Salzsäure und 30 ml Ethanol verrührt, wobei das Produkt kristallisierte. Es wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 81.7% der Theorie

$C_{15}H_{11}N_3O_4$  (297.27)

Rf-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

1 c) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



5 9.4 g (31.6 mMol) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on wurden mit 150 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung versetzt und in der Rothbombe 24 Stunden auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 40 ml Volumen eingengt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

10 Ausbeute: 53.4% der Theorie

$C_{15}H_{12}N_4O_3$  (296.29)

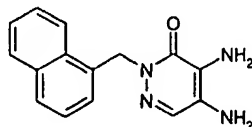
Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 297$

$(M - H)^- = 295$

15

1 d) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



5 g (16.88 mMol) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on, gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Zusatz von 250 mg Platinoxid in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur und 2 atm  $H_2$  reduziert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

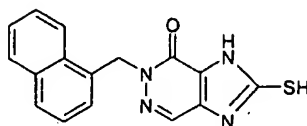
Ausbeute: 99% der Theorie

25  $C_{15}H_{14}N_4O$  (266.3)

Rf-Wert: 0.14 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)



1 e) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



5

Zu einer Lösung von 4.4 g (16.5 mMol) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 100 ml Tetrahydrofuran wurden 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit

10 Salzsäure schwach angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

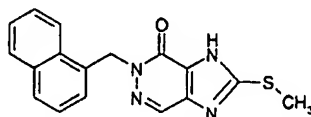
Ausbeute: 98% der Theorie

$C_{16}H_{12}N_4OS$  (308.36)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

15 Massenspektrum:  $(M - H)^- = 307$

1 f) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20

Zu einer Suspension von 5.3 g (17.19 mMol) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol wurden 2.38 g (17.2 mMol) Kaliumcarbonat und 1.07 ml (17.20 mMol) Jodmethan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. An-

25 schließend wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure angesäuert, das so erhaltene Produkt abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 54.1% der Theorie

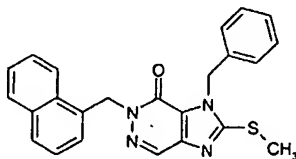
$C_{17}H_{14}N_4OS$  (322.39)

Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 323$

- 5  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.70$  (s, 3H); 5.81 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H), 13.85 (breites s, 1H) ppm.

- 10 **1 g) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on**



- 15 Eine Lösung von 1.0 g (3.10mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 547 mg (3.20 mMol) Benzylbromid und dann mit 442 mg (3.20 mMol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 15 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 10 – 20% Essigester) gereinigt.

- 20 Ausbeute: 54.7% der Theorie

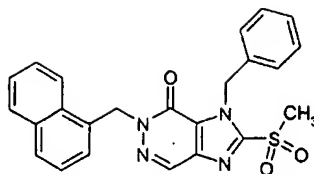
$C_{24}H_{20}N_4OS$  (412.52)

Rf-Wert: 0.77 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 413$

25

- 1 h) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on**



Eine Lösung von 700 mg (1.70 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml konzentrierter Essigsäure wurde unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 395 mg (2.50 mMol) Kaliumpermanganat versetzt und weitere zwei Stunden gerührt. Da die Oxidation noch nicht vollständig war, wurden weitere 150 mg Kaliumpermanganat, gelöst in 5 ml Wasser, zugegeben und nochmals zwei Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde danach mit 0.5 g Natriumhydrogensulfit versetzt, dann mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit 5%iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen gewonnene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1% Ethanol) gereinigt.

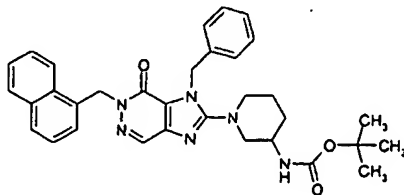
Ausbeute: 55.7% der Theorie

$C_{24}H_{20}N_4O_3S$  (444.52)

Rf-Wert: 0.41 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 445$

1 i) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester



200 mg (0.45 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 600 mg (3.0 mMol) Piperidin-3-yl-

carbaminsäure-tert.-butylester wurden zusammen unter Stickstoff 16 Stunden bei 150°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 30 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 – 2% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 26.6% der Theorie

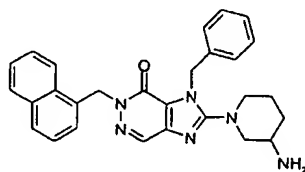
$C_{33}H_{36}N_6O_3$  (564.69)

Rf-Wert: 0.59 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

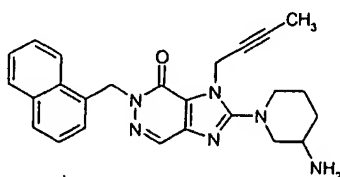
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 565$

10

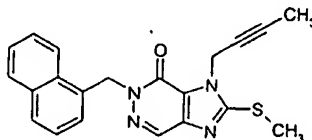
1 j) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



- 15 Eine Lösung von 60 mg (0.106 mMol) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 5 ml Dichlormethan wurde mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 1N
- 20 Natronlauge und Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde erneut eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus je 3 ml Diethylether und Aceton gelöst und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure das Hydrochlorid des Produktes ausgefällt. Dieses wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 37.7% der Theorie
- 25  $C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$  (501.04)  
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)  
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 465$

**Beispiel 2**2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5

2 a) 3-(But-2-ynyl)-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

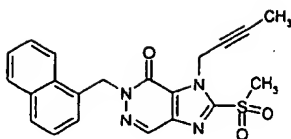
- 10 Eine Lösung von 900 mg (2.79. mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on (Beispiel 1f) in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 415 mg (3.0 mMol) Kaliumcarbonat und 399 mg (3.0 mMol) 1-Brom-2-butin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit ca. 30 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt, wobei
- 15 das Reaktionsprodukt auskristallisierte. Es wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel: Petrolether mit 10 – 50% Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 71.7% der Theorie

 $C_{21}H_{18}N_4OS$  (374.47)

- 20 Rf-Wert: 0.69 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 375$ 2 b) 3-(But-2-ynyl)-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- Eine Lösung von 600 mg (1.60 mMol) 3-(But-2-ynyl)-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml Eisessig wurde
- 5 tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 500 mg Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser versetzt. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wurde eine Natriumhydrogensulfatlösung zugetropft, bis das Reaktionsgemisch nahezu wieder entfärbt war. Dann wurde mit ca. 50 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abge-
- 10 saugt und durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid; Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 43.0% der Theorie

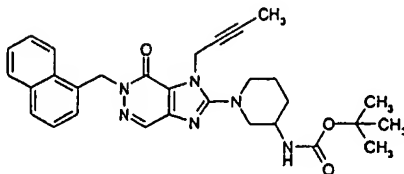
$C_{21}H_{18}N_4O_3S$  (406.47)

Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

- 15 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 407$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.80$  (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 5.61 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.64 (s, 1H) ppm.

- 20 **2 c)** [1-(1-(But-2-ynyl)-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester



- Eine Mischung aus 260 mg (0.64 mMol) 3-(But-2-ynyl)-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 800 mg (3.99
- 25

mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester wurde unter Stickstoff zwei Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde in ca. 15 ml Dichlormethan gelöst, mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 – 5% Ethanol) gereinigt

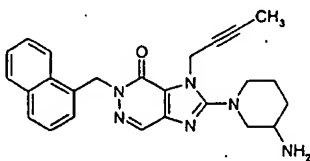
Ausbeute: 35.6% der Theorie

$C_{30}H_{34}N_6O_3$  (526.64)

Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

10 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 527$

**2 d) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid**



15

Eine Lösung von 120 mg (0.23 mMol) [1-(1-(But-2-ynyl)-6-naphthalin-1-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester und 1.0 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2 – 5% Ethanol) gereinigt. Das Produkt wurde in 8 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure wurde das

20

25 Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 66.3% der Theorie

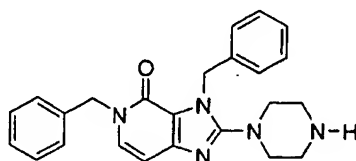
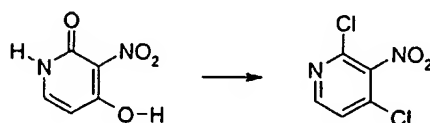
$C_{25}H_{26}N_6O \times HCl$  (462.99)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 427$

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.69 (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (breites s, 3H) ppm.

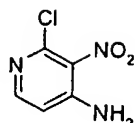
5

**Beispiel 3**3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on10 **3 a)** 2,4-Dichlor-3-nitropyridin

- Eine Lösung von 30.0 g (0.192 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-nitropyridin in 300 ml Phosphoroxychlorid wurde 50 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann ca. 200 ml Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser (ca. 300 ml) zersetzt.
- Die so erhaltene dunkle Lösung wurde zweimal mit je 150 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan).
- Ausbeute: 75% der Theorie.
- R<sub>f</sub>-Wert: 0.88 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 9:1)
- Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 192/4/6

**3 b)** 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin





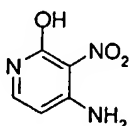
Eine Lösung von 28.0 g (0.193 Mol) 2,4-Dichlor-3-nitropyridin in 300 ml mit Ammoniak gesättigtem Ethanol wurde bei Raumtemperatur vier Tage lang gerührt, dann zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 5 % Ethanol).  
 5 Ausbeute: 71% der Theorie.

$C_5H_4ClN_3O_2$  (173.56)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 174/6$

10

3 c) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin



Eine Lösung von 18.0 g (104 mMol) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin in 120 ml Dimethylsulfoxid und 30 ml Wasser wurde vier Stunden bei 130°C gerührt. Die Lösung wurde dann abgekühlt und über Nacht unter Eiskühlung stehengelassen.  
 15 Das dabei auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

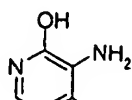
Ausbeute: 69% der Theorie.

20  $C_5H_5N_3O_3$  (155.11)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 156$

$(M-H)^- = 154$

3 d) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin



11.0 g (71 mMol) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin wurden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur durch katalytische Hydrierung (Pd/C 10%) reduziert.

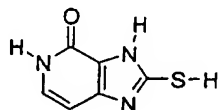
5 Ausbeute: 83% der Theorie.

$C_5H_7N_3O$  (125.13)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 126$

3 e) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

10



Eine Suspension von 5.0 g (39.96 mMol) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin und 12.82 g (80.0 mMol) Kalium-ethylxanthogenat in 100 ml Ethanol wurde drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ca. 20 ml Diethylether versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit ca. 10 ml Diethylether gewaschen, getrocknet, in ca. 30 ml Wasser gelöst und diese Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 15 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 82% der Theorie.

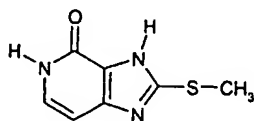
20  $C_6H_5N_3OS$  (167.19)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 168$

$(M - H)^- = 166$

3 f) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

25



Zu einer Suspension von 5.30 g (31.7 mMol) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol wurden 4.38 g (31.7 mMol) Kaliumcarbonat und 1.97 ml (31.7 mMol) Methyljodid gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden weitere 15 ml  
5 Methanol zugegeben und ungelöste Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 5-25% Ethanol).

Ausbeute: 96% der Theorie.

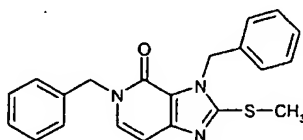
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS (181.22)

10 R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 182

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 2.62 (s, 3H); 6.40 (breites s, 1H); 7.03 (d, 1H); 11.12 (breites s, 1H); 12.95 (breites d, 1H) ppm.

15 **3 g)** 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Zu einer Lösung von 362 mg (2.0 mMol) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo-  
[4,5-c]pyridin-4-on in 5.0 ml Dimethylformamid wurden 553 mg (4.0 mMol) Kalium-  
20 carbonat und 0.48 ml (4.0 mMol) Benzylbromid gegeben und diese Mischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser ver-  
dünnt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt, das so erhaltene Rohprodukt durch Säulen-  
chromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0-3%  
25 Ethanol).

Ausbeute: 26% der Theorie.

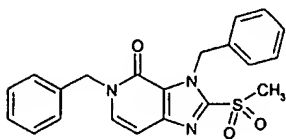
C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS (361.47)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 362$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$  ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 2.67$  (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 5.62 (s, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.20 – 7.37 (m, 10 H); 7.56 (d, 1H) ppm.

5    **3 h)**    3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Zu einer Lösung von 181 mg (0.50 mMol) 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 190 mg (1.10 mMol) 3-Chlor-peroxybenzoesäure in 5 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 30 Minuten gerührt, dann das Reaktionsgemisch mit ca. 25 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt, in dem ca. 20% der Methansulfinyl-Verbindung enthalten war, wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

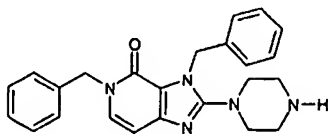
Ausbeute: ca. 75% der Theorie

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (393.47)

Rf-Wert: 0.66 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

20    Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 394$

**3 l)**    3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



860 mg (10 mMol) Piperazin wurden unter Kühlung tropfenweise mit 660 mg (11 mMol) Eisessig versetzt, dann 180 mg 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-on (Rohprodukt aus Beispiel 3 h) hinzugefügt und das Gemisch 24 Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden ca. 10 ml Wasser zugegeben, mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und das Gemisch dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 60% Essigester) gereinigt.

10 Ausbeute: 5.5% der Theorie

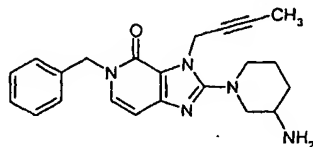
$C_{24}H_{25}N_5O$  (399.50)

Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

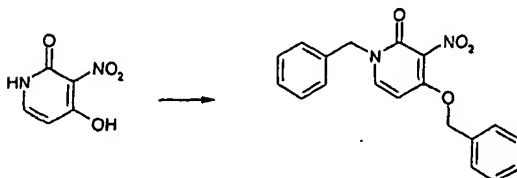
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 400$

#### 15 Beispiel 4

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-(but-2-ynyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



#### 20 4 a) 1-Benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-on



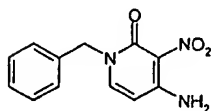
Eine Lösung von 4.68 g (30 mMol) 2,4-Dihydroxy-3-nitro-pyridin in 100 ml Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit 2.88 g (60 mMol) einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Paraffinöl versetzt und 15 Minuten gerührt. Dann wurden 8.91 ml (75 mMol) Benzylbromid hinzugefügt und 5 24 Stunden bei 80°C gerührt. Die Lösung wurde dann vorsichtig in ca. 250 ml Wasser eingerührt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung 10 weiterverarbeitet.

Ausbeute: 59% der Theorie.

$C_{19}H_{16}N_2O_4$  (336.35)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 337$

15 **4 b)** 4-Amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-on



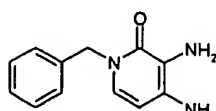
Zu einer Lösung von 5.5 g (16.3 mMol) 1-Benzyl-4-benzyloxy-3-nitro-pyridin-2-on in 50 ml Dichlormethan wurden 20 ml einer gesättigten ethanolischen 20 Ammoniaklösung gegeben und im geschlossenen Kolben 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 97% der Theorie.

$C_{12}H_{11}N_3O_3$  (245.24)

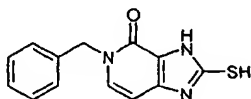
25 Rf-Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

**4 c)** 1-Benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-on



- 3.9 g (15.9 mMol) 4-Amino-1-benzyl-3-nitro-pyridin-2-on, gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, wurden über Platinoxid bei 50 psi H<sub>2</sub>-Druck und Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand roh weiterverarbeitet.  
Ausbeute: 99% der Theorie.  
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (215.26)

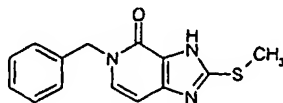
10 4 d) 5-Benzyl-2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- Eine Lösung von 3.40 g (15.8 mMol) 1-Benzyl-3,4-diamino-pyridin-2-on und 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyl-diimidazol in 200 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann eingedampft, der Rückstand mit ca. 50 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure auf pH 7 eingestellt und diese Lösung ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.  
Ausbeute: 98% der Theorie.

- 15 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS (257.32)  
20 Rf-Wert:: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

4 e) 5-Benzyl-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

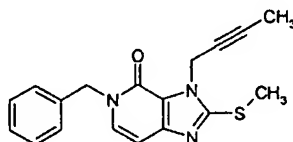


- 25 4.0 g (15.55 mMol) 5-Benzyl-2-mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on wurden in einer Mischung aus 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol

suspendiert, dann 2.15 g (15.55 mMol) Kaliumcarbonat und 0.97 ml (15.55 mMol) Jodmethan zugegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand roh weiter umgesetzt.  
Ausbeute: 94% der Theorie.

- 5  $C_{14}H_{13}N_3OS$  (271.34)  
Rf-Wert:: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 272$

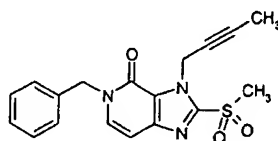
- 4 f) 5-Benzyl-3-(but-2-ynyl)-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on  
10 on



- Zu einer Lösung von 4.0 g (14.7 mMol) 5-Benzyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on und 1.31 ml (15.0 mMol) 1-Brom-2-butin in 100 ml  
15 Dimethylformamid wurden 2.07 g (15.0 mMol) Kaliumcarbonat gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden dann ca. 200 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eiedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde  
20 durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 2% Ethanol).  
Ausbeute: 48% der Theorie.  
 $C_{18}H_{17}N_3OS$  (323.42)  
Rf-Wert:: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)  
25  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.78$  (s, 3H); 2.70 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 5.23 (s, 2H); 6.61 (d, 1H); 7.23 – 7.38 (m, 5H); 7.53 (d, 1H) ppm.  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 324$



4 g) 5-Benzyl-3-(but-2-ynyl)-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- 5 Zu einer Lösung von 400 mg (1.24 mMol) 5-Benzyl-3-(but-2-ynyl)-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml konzentrierter Essigsäure wurde langsam unter Rühren eine Lösung von 316 mg (2.0 mMol) Kaliumpermanganat in 10 ml Wasser getropft. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wurden 400 mg Natriumbisulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) hinzugefügt und mit ca. 30 ml Wasser verdünnt. Es
- 10 wurde fünfmal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert, die Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 50% der Theorie.

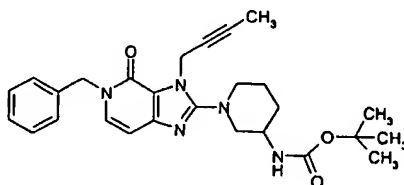
$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (355.42)

- 15 Rf-Wert:: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 356$

4 h) [1-(5-Benzyl-3-(but-2-ynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

20



Ein Gemisch aus 220 mg (0.62 mMol) 5-Benzyl-3-(but-2-ynyl)-2-methylsulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on und 781.1 mg (3.90 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester wurde unter Stickstoff 5 Stunden auf 170°C erhitzt.

- 25 Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das so erhaltene Rohprodukt

durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 3% Ethanol).

Ausbeute: 23% der Theorie

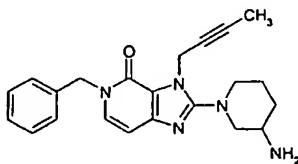
$C_{27}H_{33}N_5O_3$  (475.60)

5 Rf-Wert:: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum:  $M^+ = 475$

$(M + H)^+ = 476$

10 4 i) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-5-benzyl-3-(but-2-ynyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Eine Lösung von 70.0 mg (0.147 mMol) [1-(5-Benzyl-3-(but-2-ynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester und 0.5 ml Trifluoressigsäure in 3.0 ml Dichlormethan wurde eine Stunde bei  
15 Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand in ca. 5 ml Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde mit ca. 5 ml 1N Natronlauge gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in ca. 3 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von  
20 etherischer Salzsäure wurde das Produkt als Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 41% der Theorie.

$C_{22}H_{25}N_5O \times HCl$  (411.94)

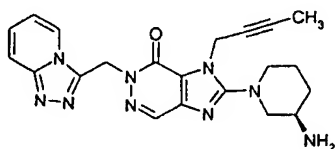
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

25 Massenspektrum:  $M^+ = 375$

$(M + H)^+ = 376$

**Beispiel 6**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on-Hydrochlorid



5

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 72% der Theorie.

10  $C_{21}H_{23}N_9O$  (417.48)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 418$

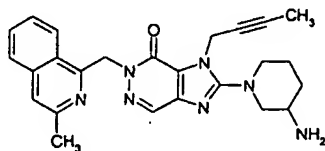
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.70$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.98 (s, 2H); 7.45 (t, 1H); 7.90 (dd, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.50 (breites s, 3H);

15 8.98 (d, 1H) ppm.

**Beispiel 7**

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j aus {1-[1-(But-2-ynyl)-6-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

25 Ausbeute: 57% der Theorie.

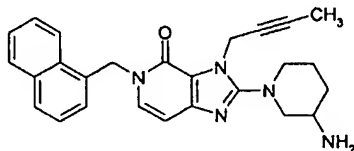
$C_{25}H_{27}N_7O \times HCl$  (477.99)

Rf-Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 442$

### Beispiel 35

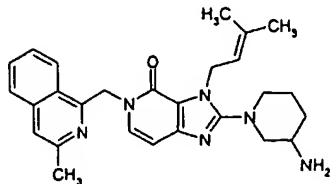
- 5 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Tifluor-essigsäure in Dichlormethan.  
 Ausbeute: 92% der Theorie.  
 $C_{26}H_{27}N_5O$  (425.54)  
 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 426$
- 15 Rf-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / konz. Ammoniak 8 : 2 : 0.1)

### Beispiel 86

- 20 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



- Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Tifluor-essigsäure in Dichlormethan.
- 25 Ausbeute: 84% der Theorie.

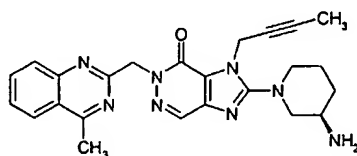
$C_{27}H_{32}N_6O$  (456.59)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 457$

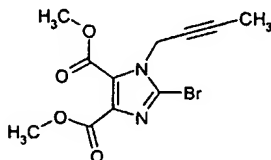
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.11 - 1.25$  (m, 1H);  $1.57 - 1.90$  (m, 9H);  $2.50 - 2.65$  (m, 1H);  $2.75 - 2.88$  (m, 2H);  $3.25 - 3.45$  (m, 2H);  $4.81$  (d, 2H);  $5.33$  (t, 1H);  
 5  $5.78$  (s, 2H);  $6.48$  (d, 1H);  $7.40$  (d, 1H);  $7.58 - 7.65$  (m, 2H);  $7.72$  (t, 1H);  $7.89$  (d, 1H);  $8.40$  (d, 1H) ppm.

### Beispiel 136

2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-  
 10 dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



#### 136 a) 2-Brom-1-(but-2-ynyl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester



15

Eine Lösung von 15.0 g (57.0 mMol) 2-Brom-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 5.15 ml (57.0 mMol) 1-Brom-2-butin und 50 ml N,N-Diisopropylethylamin in 280 ml Tetrahydrofuran wurde eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand mit ca. 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit  
 20 je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulen-chromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 - 2% Ethanol).

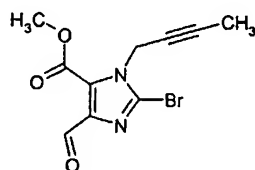
Ausbeute: 75% der Theorie.

$C_{11}H_{11}BrN_2O_4$  (315.13)

Rf-Wert:: 0.82 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 315/317$

5 **136 b)** 2-Brom-3-(but-2-ynyl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester



Zu einer Lösung von 13.5 g (42.84 mMol) 2-Brom-1-(but-2-ynyl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester in 220 ml Tetrahydrofuran wurden unter Argon-  
10 Atmosphäre bei  $-70^{\circ}\text{C}$  43 ml (43 mMol) einer 1-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten zugetropft. Es wurde weitere 4 Stunden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann 20 ml einer Mischung aus 1M Salzsäure und Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurden ca. 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 70 ml Essigester  
15 extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingeengt, und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 50% Essigester).

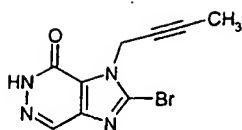
Ausbeute: 52% der Theorie.

$C_{10}H_9BrN_2O_3$  (285.10)

20 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 285/287$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.80$  (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm.

**136 c)** 2-Brom-3-(but-2-ynyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- Zu einer Lösung von 1.80 g (6.31 mMol) 2-Brom-3-(but-2-ynyl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 25 ml Ethanol wurden bei Raumtemperatur 0.31 ml Hydrazinhydrat (99%, 6.31 mMol), gelöst in 1 ml Ethanol, zugetropft. Fünf Minuten später wurden 1.5 ml konzentrierte Essigsäure zugefügt und 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml Ethanol und 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet.

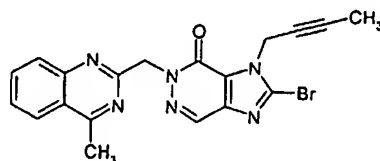
Ausbeute: 74% der Theorie.

$C_9H_7BrN_4O$  (267.09)

- 10 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 267/269$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.80$  (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm.

- 15 **136 d)** 2-Brom-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- Zu einer Lösung von 300 mg (1.12 mMol) 2-Brom-3-(but-2-ynyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 260.1 mg (1.35 mMol) 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin in 4.0 ml Dimethylformamid wurden 489 mg (1.5 mMol) Cäsium-carbonat gegeben und dieses Gemisch 2 Stunden unter Argon-Atmosphäre bei 80°C gerührt. Dann wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und

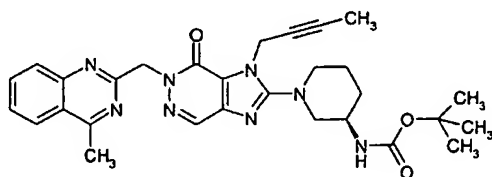
durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20 – 50% Essigester).

Ausbeute: 51% der Theorie.

$C_{19}H_{15}BrN_6O$  (423.28)

5

**136 e)** {1-[1-(But-2-ynyl)-6-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester



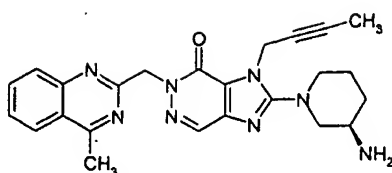
- 10 Eine Lösung von 240 mg (0.567 mMol) 2-Brom-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 140.2 mg (0.70 mMol) (*R*)-Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester in 4 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 95 mg (0.9 mMol) Natriumcarbonat versetzt und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wurden nochmals 50 mg Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-
- 15 butylester hinzugefügt und weitere 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 10 ml Wasser versetzt und 30 Minuten gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 81% der Theorie.

- 20  $C_{29}H_{34}N_8O_3$  (542.65)

**136 f)** 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on





Hergestellt analog 1j aus 240 mg (0.442 mMol) {1-[1-(But-2-ynyl)-6-(4-methyl-  
chinazolin-2-ylmethyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-  
piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester mit Trifluoressigsäure in Dichlor-  
methan.

Ausbeute: 56% der Theorie.

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O (442.53)

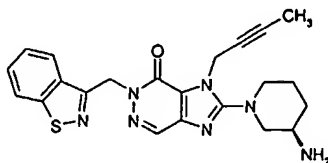
R<sub>f</sub>-Wert:: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1 unter Zusatz von 1  
Tropfen konz. Ammoniak-Lösung)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 443

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.23 – 1.37 (m, 1H); 1.60 – 1.95 (m, 6H); 2.75  
– 3.10 (m, 6H); 3.58 – 3.72 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.61 (s, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.82  
(d, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm (austauschbare Protonen  
nicht sichtbar).

### Beispiel 138

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[d]isothiazol-3-ylmethyl)-3,5-  
dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit  
Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 83% der Theorie.

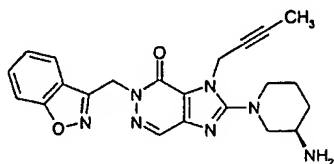
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS (433.54)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 434$

Rf-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

### Beispiel 139

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[d]isoxazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

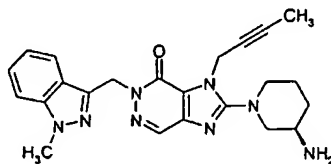


- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.  
 Ausbeute: 67% der Theorie.  
 $C_{22}H_{23}N_7O_2$  (417.47)  
 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 418$
- 15 Rf-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / konz. Ammoniak 9 : 1 : 0.1)

### Beispiel 140

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



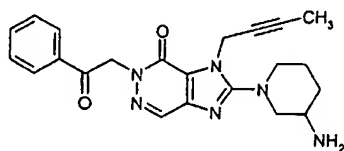
Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 90% der Theorie.  
 $C_{23}H_{26}N_8O$  (430.52)  
 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 431$

Rf-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

**Beispiel 178**

5 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-  
imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

10 Ausbeute: 79% der Theorie.

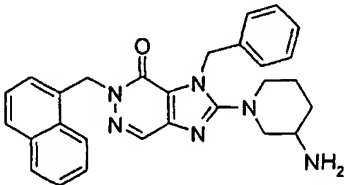
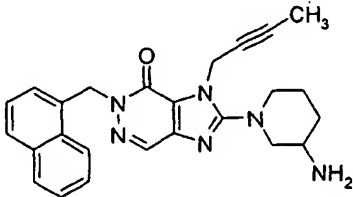
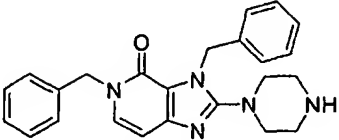
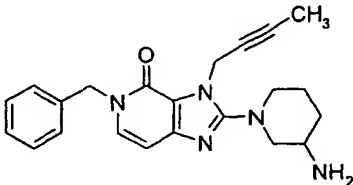
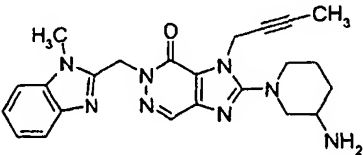
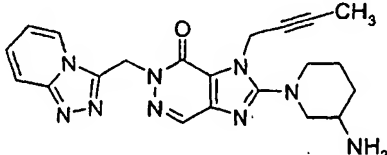
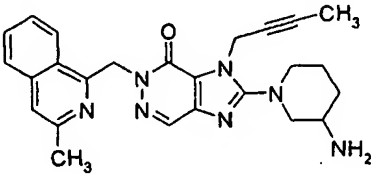
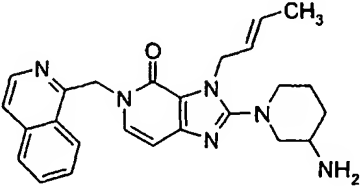
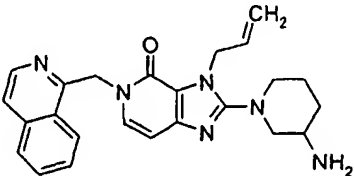
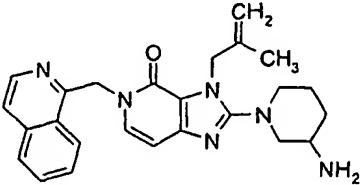
$C_{23}H_{28}N_6O_2$  (420.51)

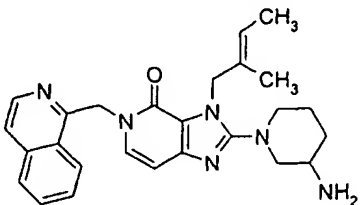
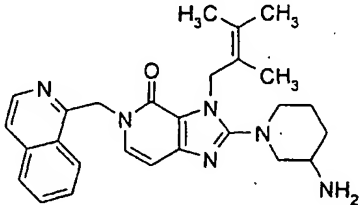
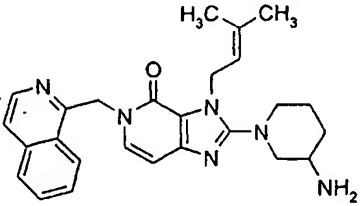
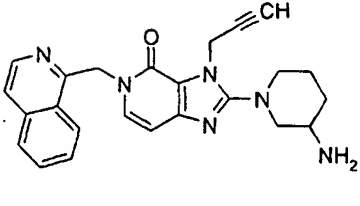
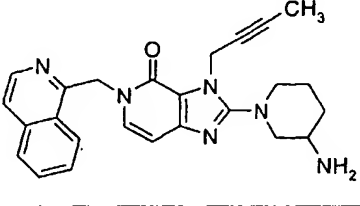
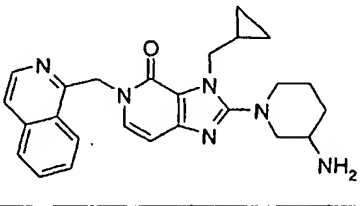
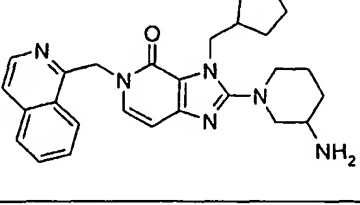
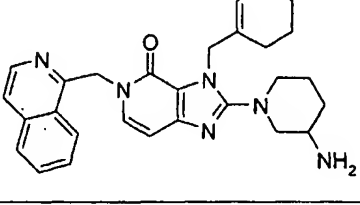
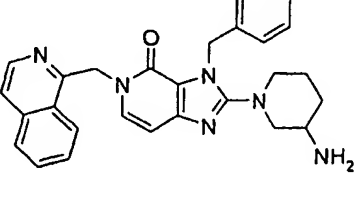
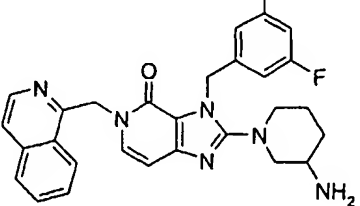
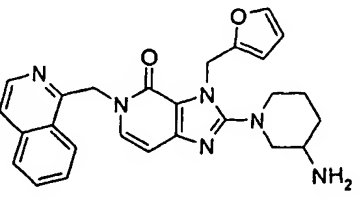
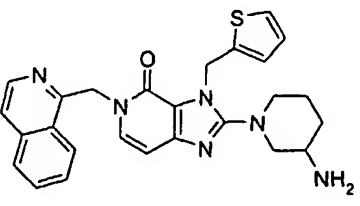
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 421$

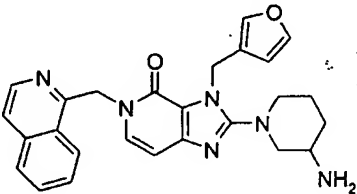
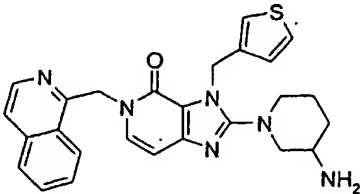
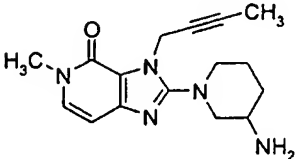
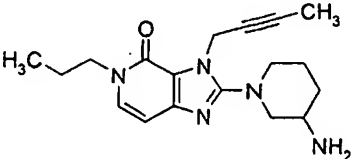
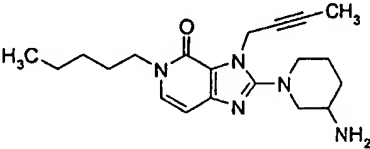
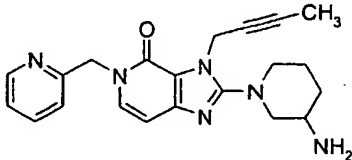
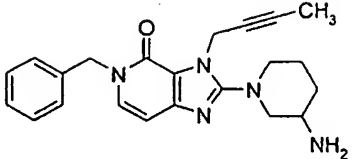
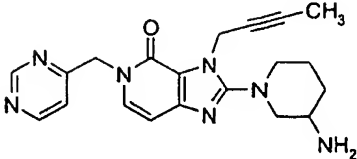
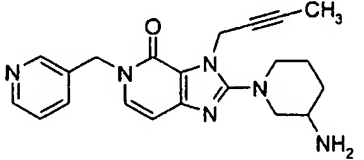
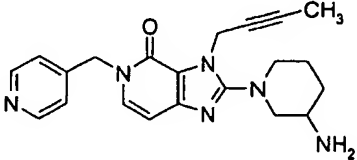
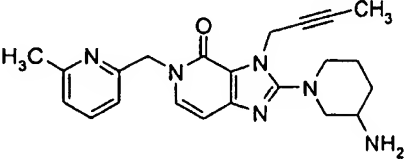
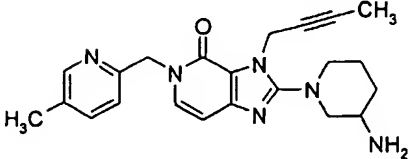
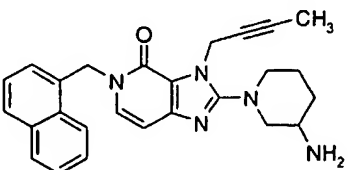
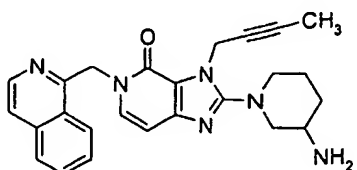
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.16 - 1.27$  (m, 1H);  $1.60 - 1.95$  (m, 9H); 2.65 (dd, 1H); 2.88 (m, 2H); 3.35 – 3.54 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.33 (t, 1H); 5.70 (s, 2H);

15 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.07 (d, 2H); 8.30 (s, 1H) ppm.

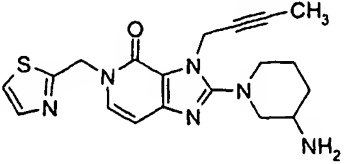
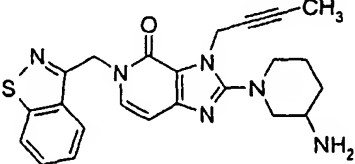
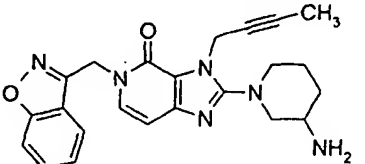
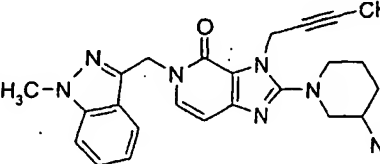
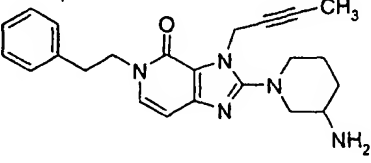
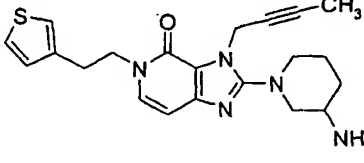
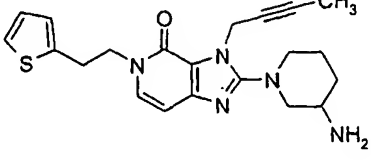
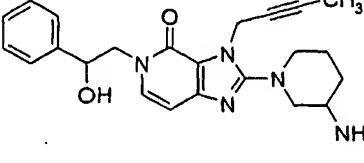
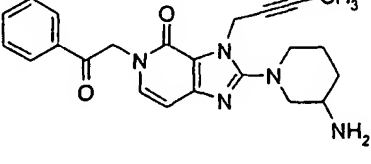
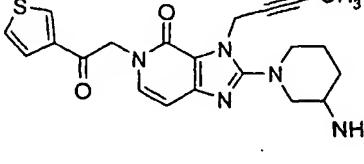
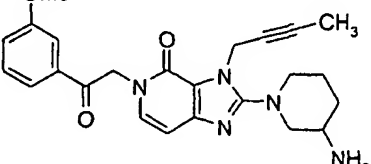
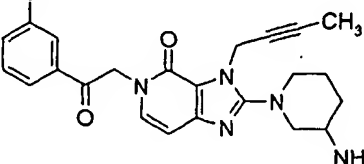
Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

| Bsp. | Struktur  | Bsp. | Struktur  |
|------|---|------|---|
| (1)  |    | (2)  |    |
| (3)  |   | (4)  |   |
| (5)  |  | (6)  |   |
| (7)  |  | (8)  |  |
| (9)  |  | (10) |  |

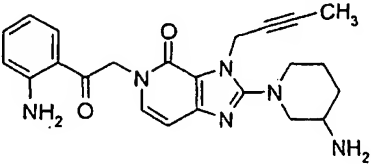
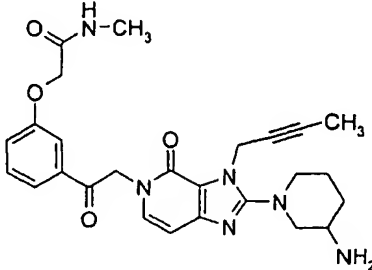
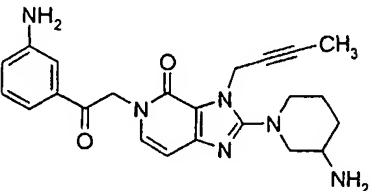
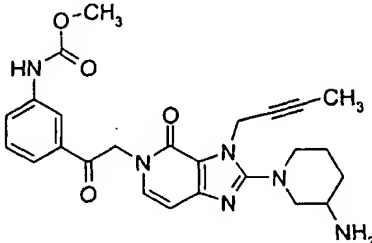
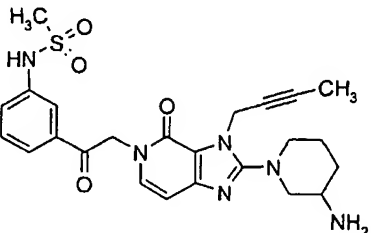
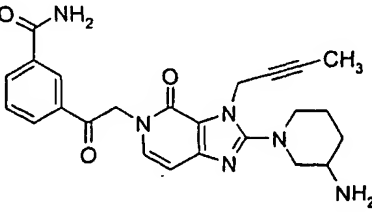
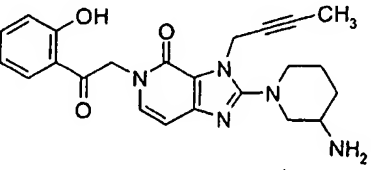
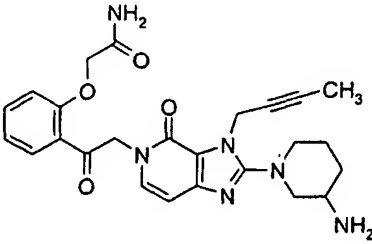
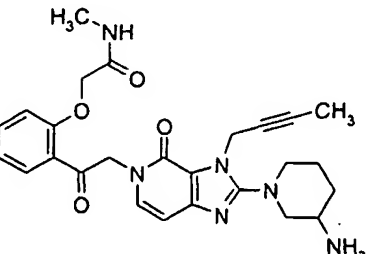
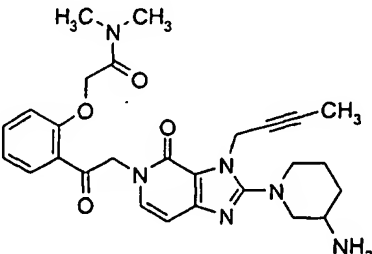
|      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| (11) |    | (12) |    |
| (13) |    | (14) |    |
| (15) |   | (16) |   |
| (17) |  | (18) |  |
| (19) |  | (20) |  |
| (21) |  | (22) |  |

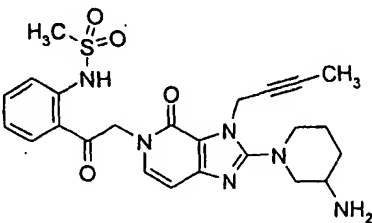
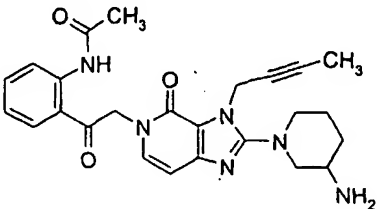
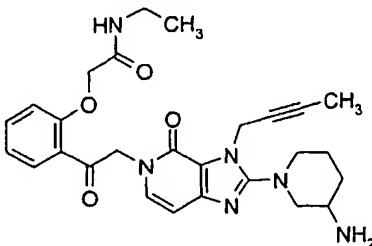
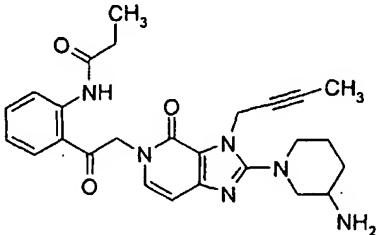
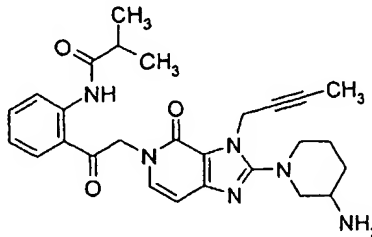
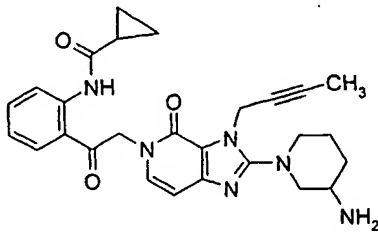
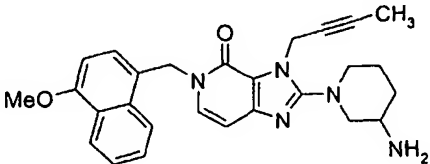
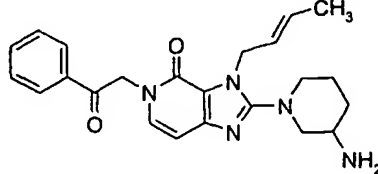
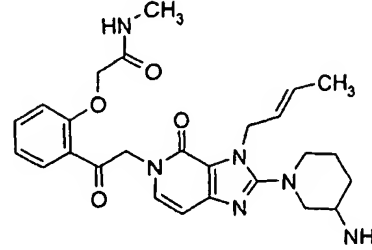
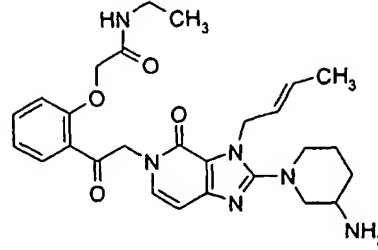
|      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| (23) |    | (24) |    |
| (25) |    | (26) |    |
| (27) |   | (28) |   |
| (29) |  | (30) |  |
| (31) |  | (32) |  |
| (33) |  | (34) |   |
| (35) |  | (36) |  |

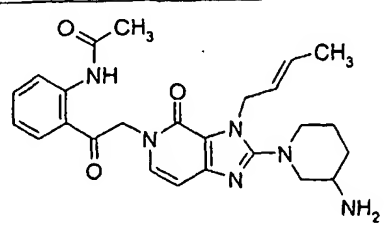
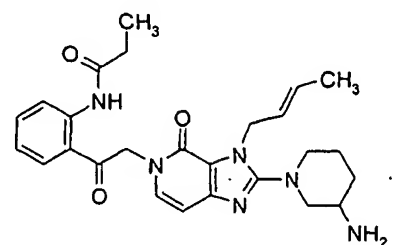
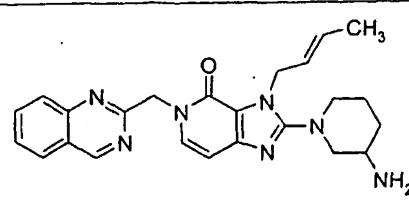
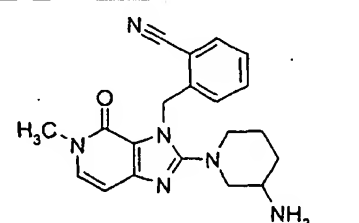
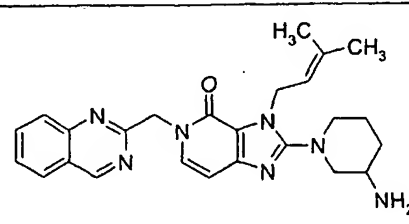
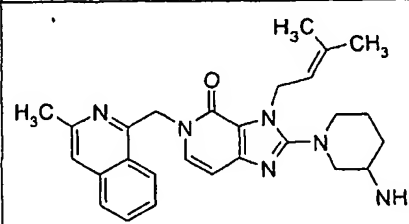
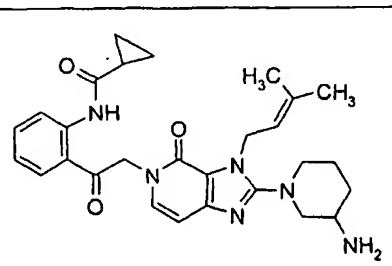
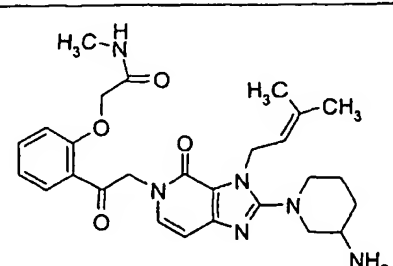
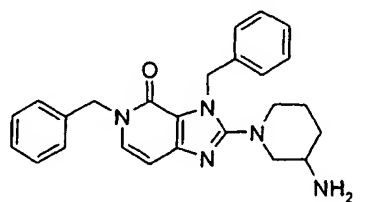
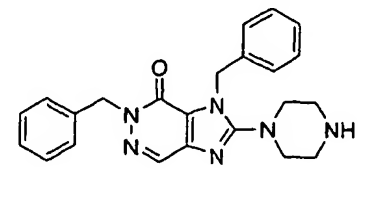
|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| (37) |  | (38) |  |
| (39) |  | (40) |  |
| (41) |  | (42) |  |
| (43) |  | (44) |  |
| (45) |  | (46) |  |
| (47) |  | (48) |  |

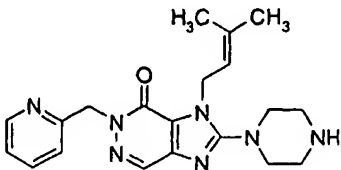
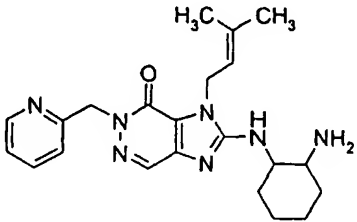
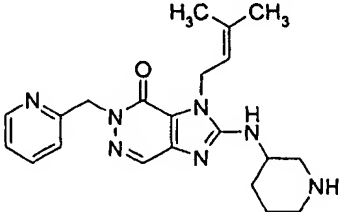
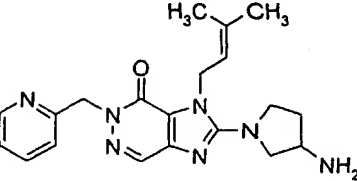
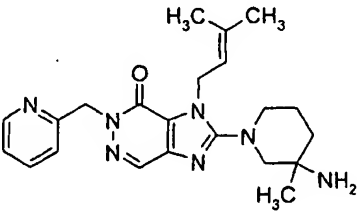
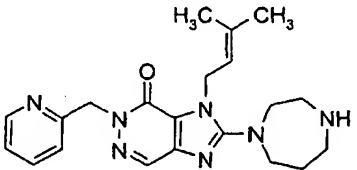
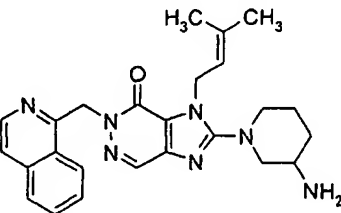
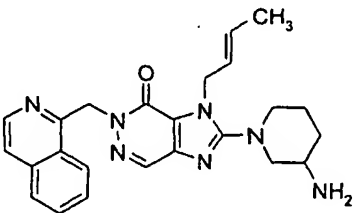
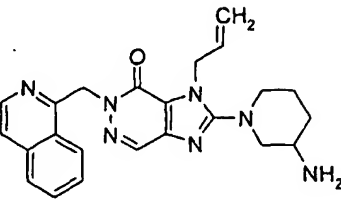
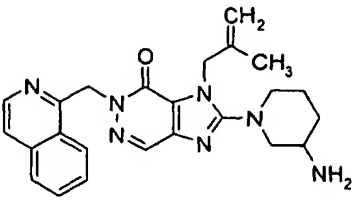
|      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| (49) |    | (50) |    |
| (51) |    | (52) |     |
| (53) |   | (54) |   |
| (55) |  | (56) |  |
| (57) |  | (58) |  |
| (59) |  | (60) |  |

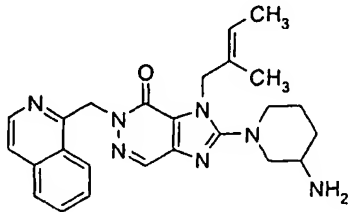
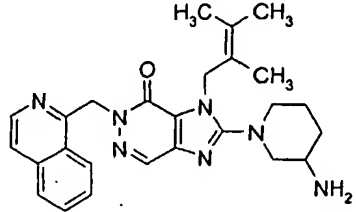
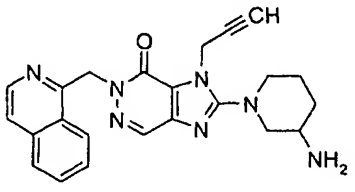
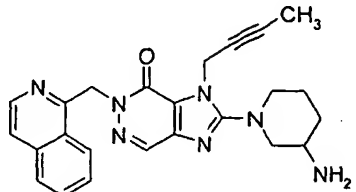
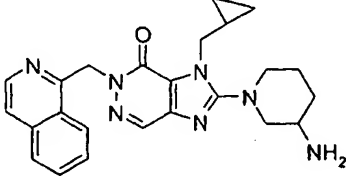
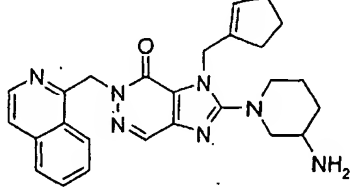
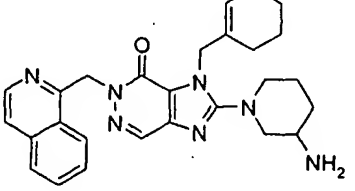
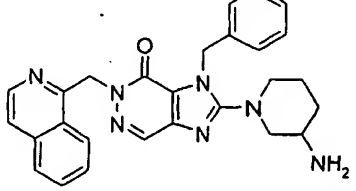
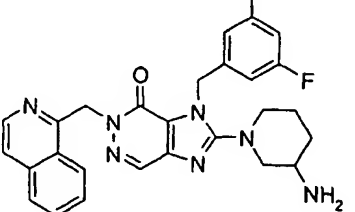
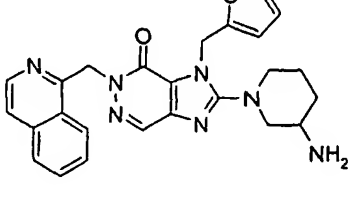


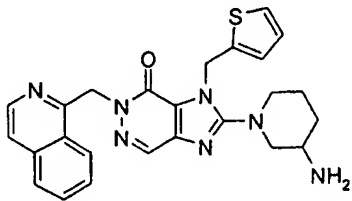
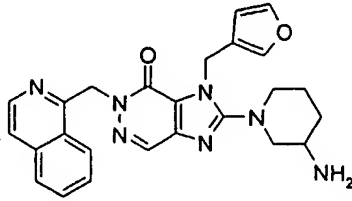
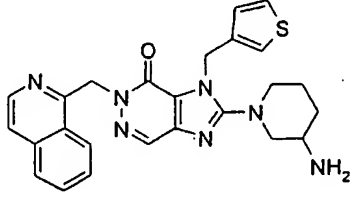
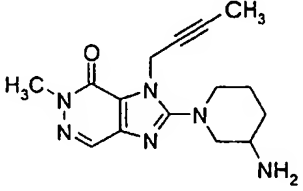
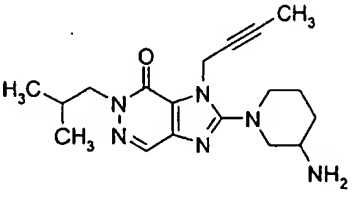
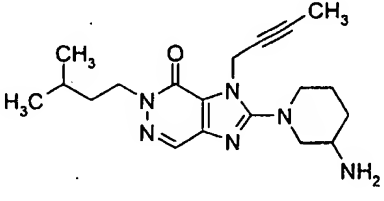
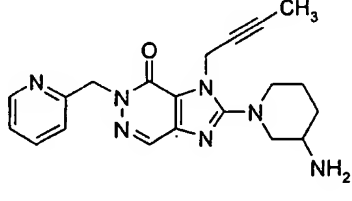
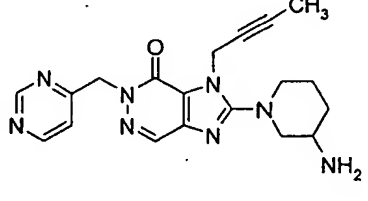
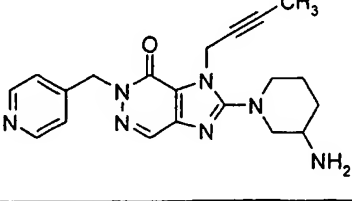
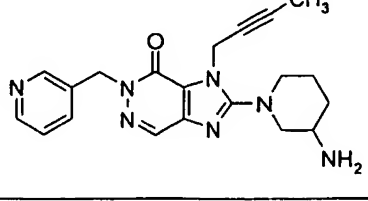
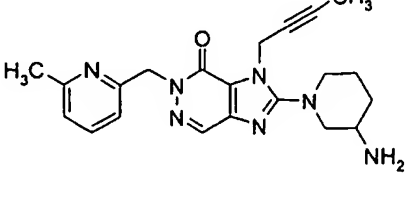
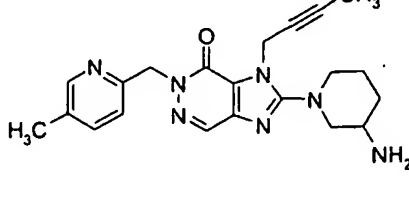
|      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| (61) |    | (62) |    |
| (63) |    | (64) |   |
| (65) |  | (66) |  |
| (67) |  | (68) |  |
| (69) |  | (70) |  |

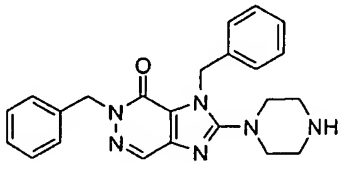
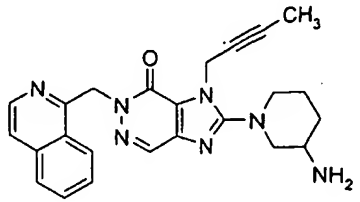
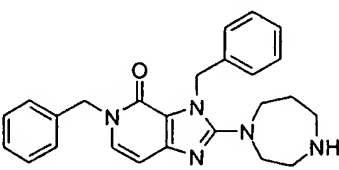
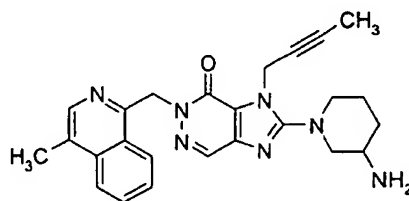
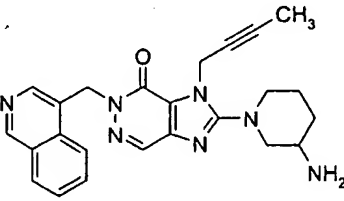
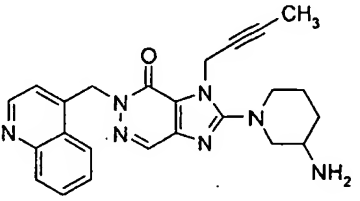
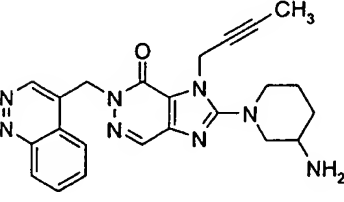
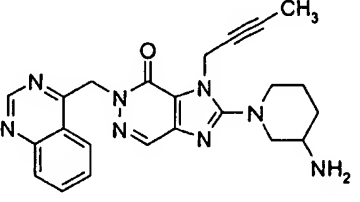
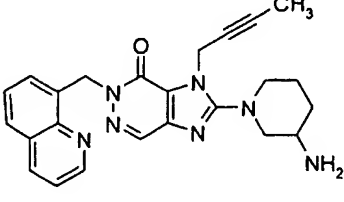
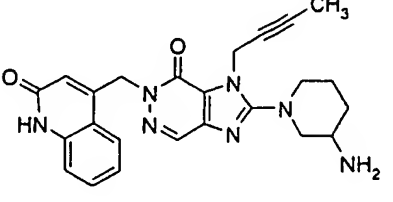
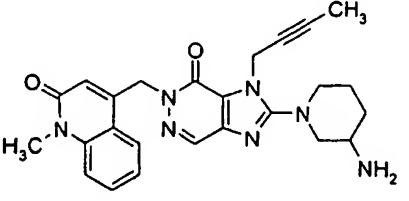
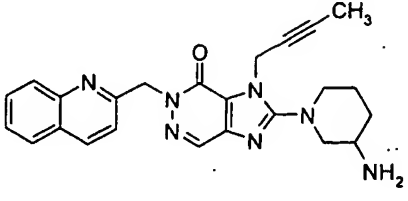
|      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| (71) |    | (72) |    |
| (73) |    | (74) |    |
| (75) |  | (76) |  |
| (77) |  | (78) |  |
| (79) |  | (80) |  |

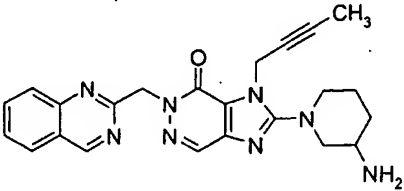
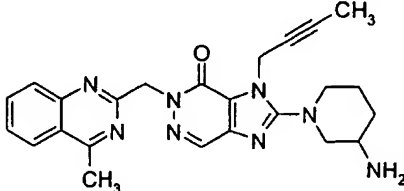
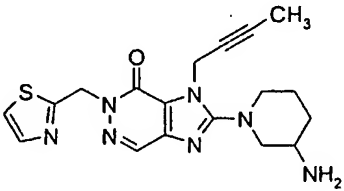
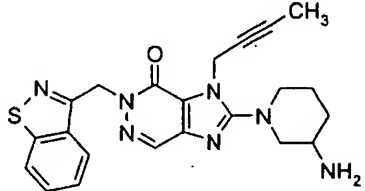
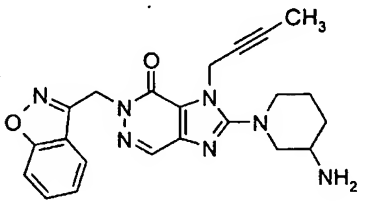
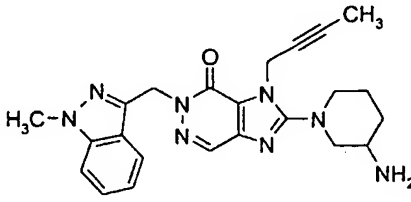
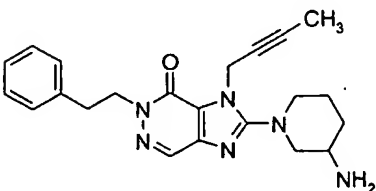
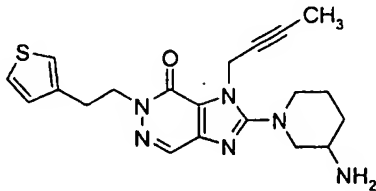
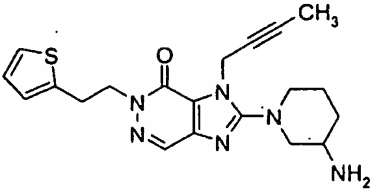
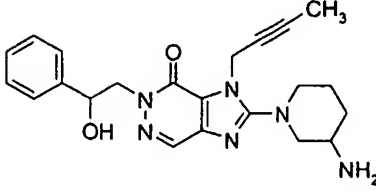
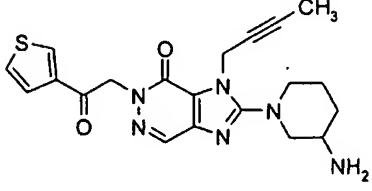
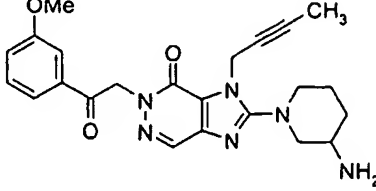
|      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| (81) |    | (82) |     |
| (83) |    | (84) |    |
| (85) |   | (86) |    |
| (87) |  | (88) |   |
| (89) |  | (90) |  |

|      |   |       |   |
|------|---|-------|---|
| (91) |    | (92)  |    |
| (93) |    | (94)  |    |
| (95) |   | (96)  |   |
| (97) |  | (98)  |  |
| (99) |  | (100) |  |

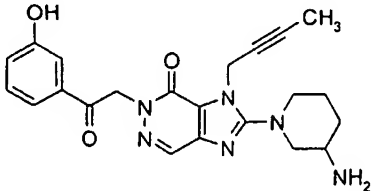
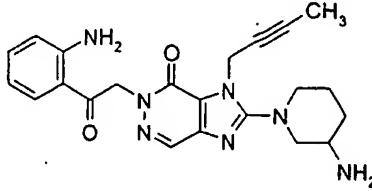
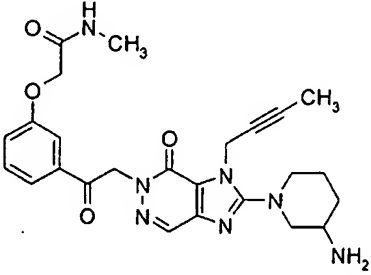
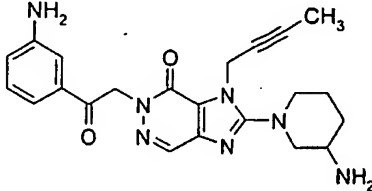
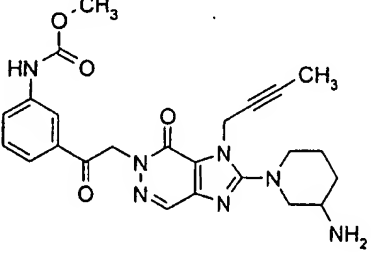
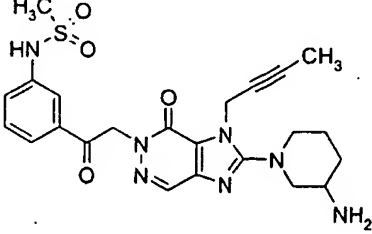
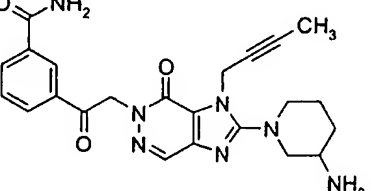
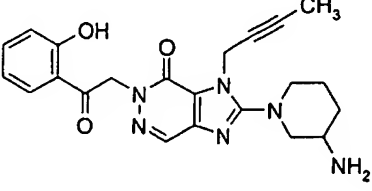
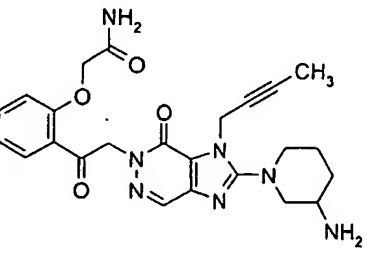
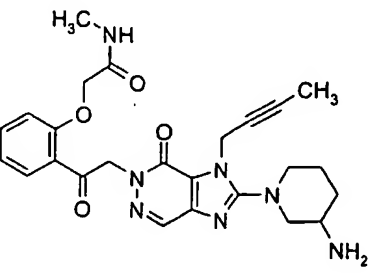
|       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| (101) |    | (102) |    |
| (103) |    | (104) |    |
| (105) |   | (106) |   |
| (107) |  | (108) |  |
| (109) |  | (110) |  |

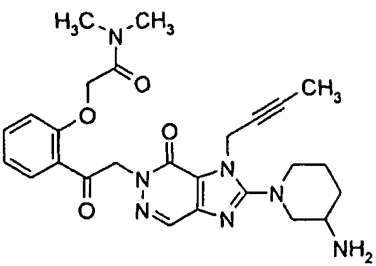
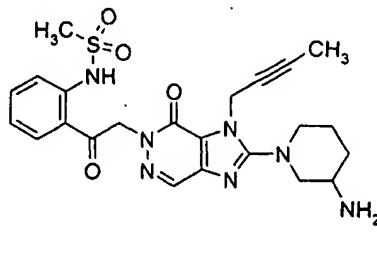
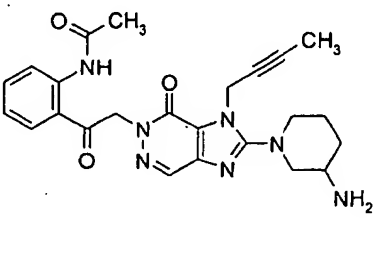
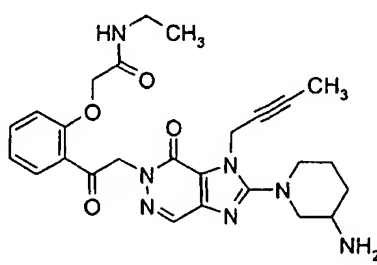
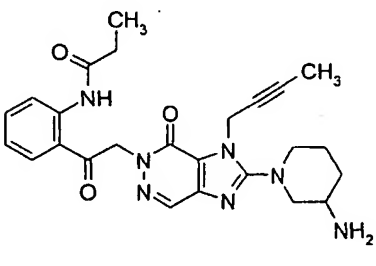
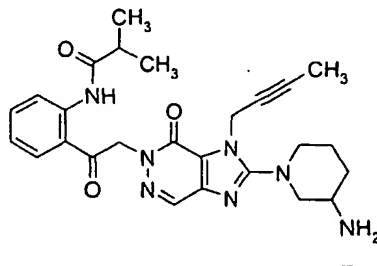
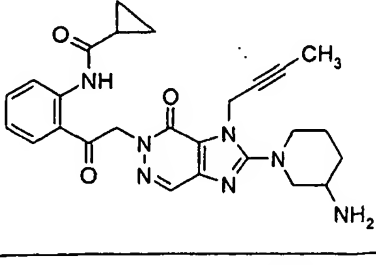
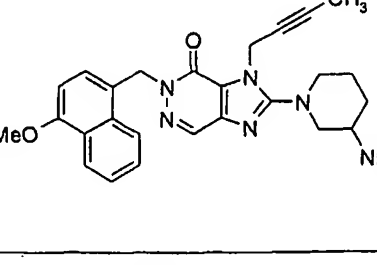
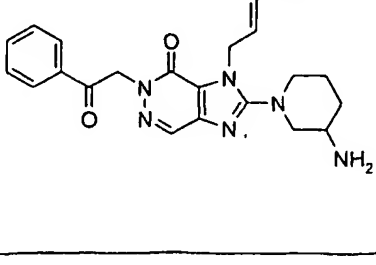
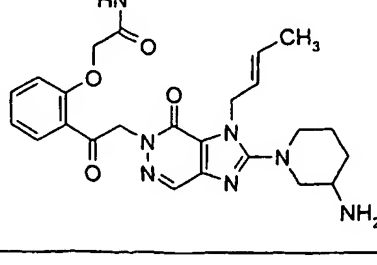
|       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| (111) |    | (112) |    |
| (113) |    | (114) |    |
| (115) |   | (116) |    |
| (117) |  | (118) |  |
| (119) |  | (120) |  |
| (121) |  | (122) |   |

|       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| (123) |    | (124) |    |
| (125) |    | (126) |     |
| (127) |   | (128) |   |
| (129) |  | (130) |  |
| (131) |  | (132) |   |
| (133) |  | (134) |   |

|       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| (135) |    | (136) |     |
| (137) |    | (138) |    |
| (139) |   | (140) |    |
| (141) |  | (142) |  |
| (143) |  | (144) |  |
| (145) |  | (146) |  |



|       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| (147) |    | (148) |    |
| (149) |    | (150) |    |
| (151) |  | (152) |  |
| (153) |  | (154) |  |
| (155) |  | (156) |  |

|       |   |       |  |
|-------|---|-------|--|
| (157) |    | (158) |    |
| (159) |   | (160) |   |
| (161) |  | (162) |  |
| (163) |  | (164) |  |
| (165) |  | (166) |  |

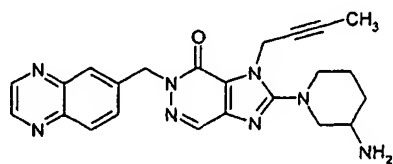
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| (167) |  | (168) |  |
| (169) |  | (170) |  |
| (171) |  | (172) |  |
| (173) |  | (174) |  |
| (175) |  | (176) |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| (177) |  | (178) |  |
| (179) |  | (180) |  |
| (181) |  |       |  |

**Beispiel 182**

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-  
imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit  
 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 69% der Theorie.

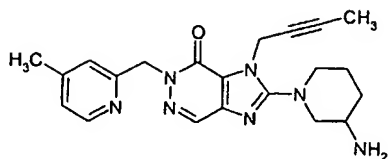
10 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O (428.50)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 429$

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.22 - 1.33$  (m, 1H);  $1.60 - 1.94$  (m 5H);  $2.75 - 3.08$  (m, 3H);  $3.53 - 3.70$  (m, 2H);  $5.10$  (s, 2H);  $5.60$  (s, 2H);  $7.79$  (dd, 1H);  $7.90$  (s, 1H);  $8.08$  (d, 1H);  $8.32$  (s, 1H);  $8.92$  (s, 2H) ppm (austauschbare Protonen nicht sichtbar).

### Beispiel 183

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 90% der Theorie.

$C_{21}H_{25}N_7O \times 2 HCl$  (464.40)

R<sub>f</sub>-Wert:: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 7 : 3)

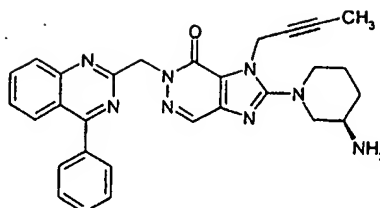
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 392$

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.65 - 1.80$  (m, 2H);  $1.80$  (s, 3H);  $1.90 - 2.10$  (m, 2H);  $3.15 - 3.43$  (m, 3H);  $3.45 - 3.55$  (m, 1H);  $3.72 - 3.82$  (m, 1H);  $5.18$  (q, 2H);  $5.70$  (s, 2H);  $7.58$  (s, 1H);  $7.79$  (d, 1H);  $8.39$  (s, 1H);  $8.60$  (breites s; 2H);  $8.73$  (d, 1H) ppm.

### Beispiel 184

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-phenyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

77



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 63% der Theorie.

$C_{29}H_{28}N_8O$  (504.60)

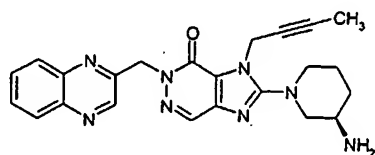
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 505$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.22 - 1.33$  (m, 1H); 1.60 – 1.95 (m, 5H); 2.78 (dd, 1H); 2.85 – 3.06 (m, 2H); 3.56 – 3.72 (m, 2H); 5.11 (s, 2H); 5.72 (s, 2H); 7.56 – 7.75 (m, 6H); 7.90 – 8.03 (m, 2H); 8.08 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm.

### Beispiel 185

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(chinoxalin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

15



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

20  $C_{23}H_{24}N_8O \times HCl$  (464.96)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 429$

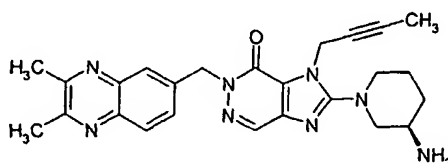
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.63 - 1.75$  (m, 2H); 1.77 (s, 3H); 1.88 – 2.10 (m, 2H); 3.13 – 3.26 (m, 2H); 3.35 – 3.56 (m, 2H); 3.75 (dd, 1H); 5.15 (q, 2H); 5.71 (s, 2H); 7.80 – 7.86 (m, 2H); 7.99 (m, 1H); 8.09 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.45 (breites s, 2H); 8.92 (s, 1H) ppm.

25

**Beispiel 186**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 52% der Theorie.

10  $C_{25}H_{28}N_8O$  (456.56)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 457$

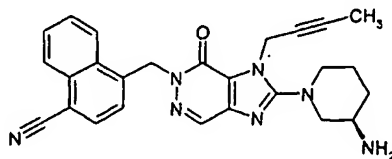
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.18 - 1.31$  (m, 1H);  $1.58 - 1.72$  (m, 1H);  $1.73 - 1.93$  (m, 5H);  $2.66$  (s, 3H);  $2.68$  (s, 3H);  $2.75$  (dd, 1H);  $2.83 - 3.05$  (m, 1H);  $3.55 - 3.68$  (m, 2H);  $5.10$  (s, 2H);  $5.53$  (s, 2H);  $7.62$  (dd, 1H);  $7.70$  (s, 1H);  $7.92$  (d, 1H);

15  $8.31$  (s, 1H) ppm.

**Beispiel 187**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-cyano-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 62% der Theorie.

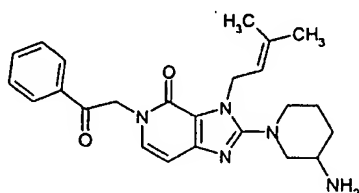
$C_{26}H_{25}N_7O$  (451.53)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 452$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.22 - 1.32$  (m, 1H);  $1.58 - 1.71$  (m, 1H);  $1.75 - 1.93$  (m, 5H);  $2.77$  (dd, 1H);  $2.83 - 3.05$  (m, 2H);  $3.55 - 3.70$  (m, 2H);  $5.60$  (s, 2H);  $5.88$  (s, 2H);  $7.28$  (d, 1H);  $7.76 - 7.88$  (m, 2H);  $8.10$  (d, 1H);  $8.17$  (d, 1H);  $8.30$  (s, 1H);  $8.47$  (d, 1H) ppm.

### Beispiel 188

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 69% der Theorie.

$C_{24}H_{29}NO_2$  (419.53)

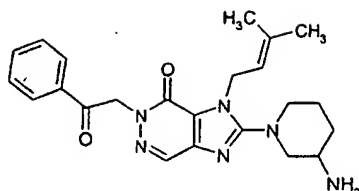
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 420$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.15 - 1.27$  (m, 1H);  $1.57 - 1.92$  (m, 9H);  $2.55 - 2.70$  (m, 2H);  $2.76 - 2.92$  (m, 2H);  $3.41$  (dt, 1H);  $4.80$  (d, 2H);  $5.32$  (t, 1H);  $5.04$  (s, 2H);  $6.51$  (d, 1H);  $7.34$  (d, 1H);  $7.60$  (t, 2H);  $7.70$  (t, 1H);  $8.08$  (d, 2H) ppm.

### Beispiel 189

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on





Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

5  $C_{22}H_{24}N_6O_2$  (404.47)

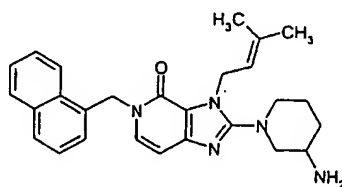
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 405$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.55$  (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.88 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 3.05 – 3.22 (m, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.71 (dt, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.70 (s, 2H); 7.60 (t, 2H); 7.72 (t, 1H); 8.08 (d, 2H); 8.32 (s, 1H) ppm.

10

### Beispiel 190

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-but-2-enyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



15

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 86% der Theorie.

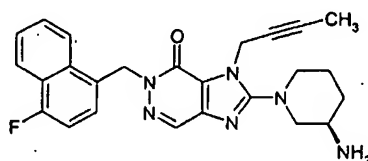
$C_{27}H_{31}N_5O$  (441.58)

20 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 442$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.13 - 1.75$  (m, 1H); 1.57 – 1.95 (m, 9H); 2.57 (dd, 1H); 2.83 (m, 2H); 3.30 – 3.47 (m, 2H); 4.87 (d, 2H); 5.39 (t, 1H); 5.68 (s, 2H); 6.50 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.21 (d, 1H) ppm.

**Beispiel 191**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-fluornaphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



5

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 88% der Theorie.

$C_{25}H_{25}FN_6O$  (444.52)

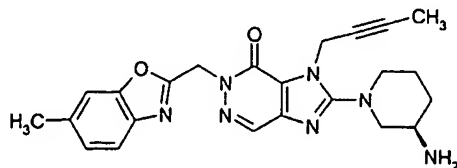
10 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 445$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.70$  (m, 2H); 1.81 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 3.19 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.77 (s, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.76 (m, 2H); 8.10 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.47 (breites s, 3H) ppm.

15

**Beispiel 192**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(6-methylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



20

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 81% der Theorie.

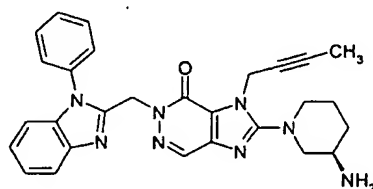
25  $C_{23}H_{25}N_7O_2$  (431.50)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 432$

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.70$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.15 (dd, 2H); 5.63 (s, 2H); 7.17 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.46 (breites s, 3H) ppm.

### Beispiel 193

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(1-phenylbenzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 62% der Theorie.

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O (492.59)

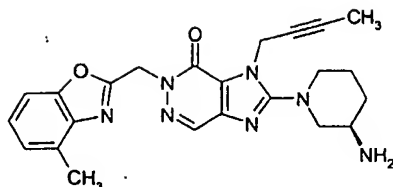
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 493$

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.72$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 5.08 (dd, 2H); 5.75 (s, 2H); 7.31 (d, 1H); 7.45 – 7.66 (m, 7H); 7.86 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.54 (breites s, 3H) ppm.

### Beispiel 194

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid

83



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 83% der Theorie.

$C_{23}H_{25}N_7O_2$  (431.50)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 432$

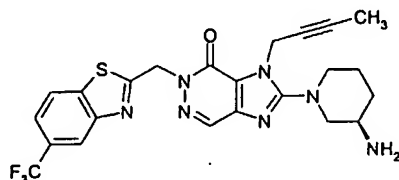
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.71$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H);

10 5.66 (s, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.48 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.44 (breites s, 3H) ppm.

### Beispiel 195

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5-trifluormethylbenzthiazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid

15



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

20 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 98% der Theorie.

$C_{23}H_{22}F_3N_7OS$  (501.54)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 502$

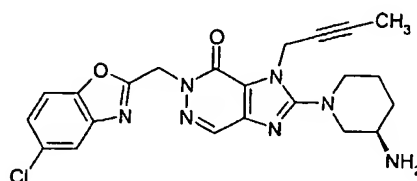
$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.70$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 5.19 (dd, 2H);

25

5.82 (s, 2H); 7.77 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (breites s, 3H) ppm.

### Beispiel 196

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 77% der Theorie.

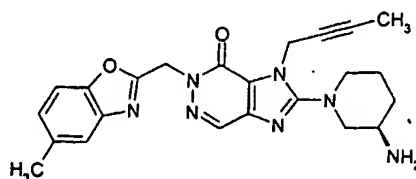
$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$  (451.92)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 452$

- 15  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.71$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.69 (s, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.97 (breites s, 3H) ppm.

### 20 Beispiel 197

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5-methylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 57% der Theorie.

$C_{23}H_{25}N_7O_2$  (431.50)

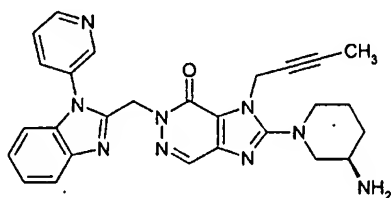
5 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 432$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.71$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.64 (s, 2H); 7.20 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.92 (breites s, 3H) ppm.

10

#### Beispiel 198

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-[1-(pyridin-3-yl)-benzimidazol-2-ylmethyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



15

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 37% der Theorie.

20  $C_{27}H_{27}N_9O$  (493.58)

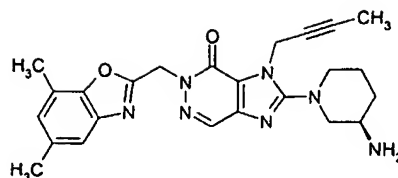
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 494$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.71$  (m, 2H); 1.81 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 3.22 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.08 (dd, 2H); 5.67 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.70 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.43 (breites s, 3H); 8.78 (d, 1H); 8.88 (s, 1H) ppm.

25

#### Beispiel 199

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5,7-dimethylbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on – Hydrochlorid



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

5 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 86% der Theorie.

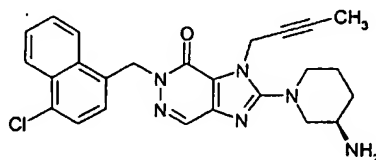
$C_{24}H_{27}N_7O_2$  (445.53)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 446$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.71$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.94 (m, 1H); 2.05  
 10 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 3.22 (m, 2H); 3.41 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.75  
 (m, 1H); 5.16 (dd, 2H); 5.63 (s, 2H); 7.02 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.41  
 (breites s, 3H) ppm.

#### Beispiel 200

15 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-chlorophenylmethyl)-3,5-  
dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit  
 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 54% der Theorie.

$C_{25}H_{25}ClN_6O$  (460.97)

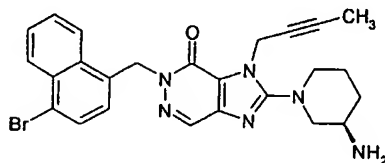
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 461/3$

25  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.22$  (m, 1H); 1.62 (m, 1H); 1.73 (m, 1H); 1.80  
 (s, 3H); 1.87 (m, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.99 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.80

(s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.65 (d, 1H) 7.72 (m, 2H); 8.23 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.39 (d, 1H) ppm.

### Beispiel 201

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-bromnaphth-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on - Hydrochlorid



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 67% der Theorie.

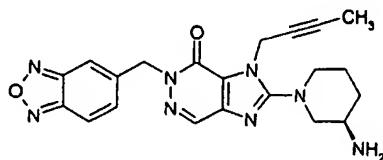
$C_{25}H_{25}BrN_6O$  (505.42)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 505/7$

- 15  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.70$  (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 5.17 (dd, 2H); 5.78 (s, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.70 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.47 (breites s, 3H) ppm.

### 20 Beispiel 202

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



25

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.



Ausbeute: 83% der Theorie.

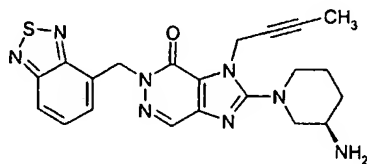
$C_{21}H_{22}N_8O_2$  (418.46)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 419$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.41$  (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.80 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 2.42 (dd, 1H); 3.10 (m, 2H); 3.57 (m, 1H); 3.68 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.47 (s, 2H); 7.53 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.3 (s, 1H); ppm.

### Beispiel 203

2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-4-ylmethyl)-  
3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit  
15 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 73% der Theorie.

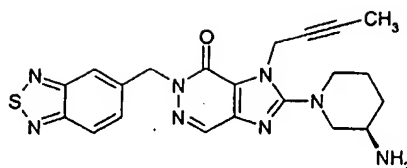
$C_{21}H_{22}N_8OS$  (434.53)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 435$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.30$  (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.82 (dd, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.66 (dd, 1H); 5.12 (s, 2H); 5.84 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.64 (t, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.30 (s, 1H); ppm.

### Beispiel 204

2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-  
3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 81% der Theorie.

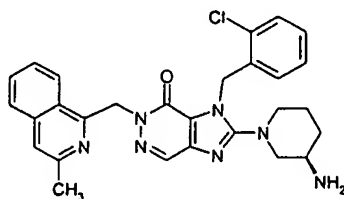
$C_{21}H_{22}N_8OS$  (434.53)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 435$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.30$  (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.79 (s, 3H); 1.81 (m, 1H); 1.90 (m, 1H); 2.32 (dd, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.57 (m, 1H);  
 10 3.65 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 5.54 (s, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.07 (d, 1H);  
 8.31 (s, 1H) ppm.

#### Beispiel 205

2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-chlorbenzyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit

20 Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 70% der Theorie.

$C_{28}H_{28}ClN_7O$  (514.03)

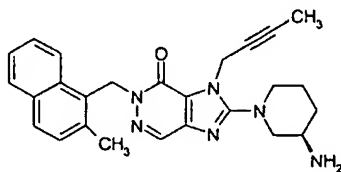
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 514/6$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.14$  (m, 1H); 1.46 (m, 1H); 1.64 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 2.62 (dd, 1H); 2.70 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 3.20 – 3.44 (m,  
 25

2H); 5.63 (s, 2H); 5.88 (s, 2H); 6.70 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.32 (t, 1H); 7.52 (m, 3H); 7.71 (t, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.30 (s, 1H) ppm.

### Beispiel 206

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2-methyl-naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 56% der Theorie.

$C_{26}H_{28}N_6O$  (440.55)

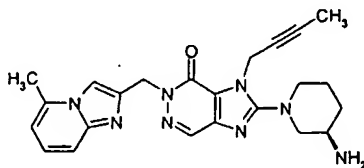
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 441$

- 15  $R_f$ -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol 9 : 1)

### Beispiel 207

- 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

20



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 86% der Theorie.

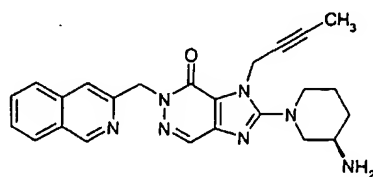
$C_{23}H_{26}N_8O$  (430.52)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 431$

Rf-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol / konz. Ammoniak 9 : 1 : 0.1)

### Beispiel 208

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(isochinolin-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 97% der Theorie.

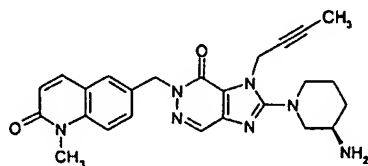
$C_{24}H_{25}N_7O$  (427.51)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 428$

- 15 Rf-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

### Beispiel 209

- 20 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(1-methyl-1H-chinolin-2-on-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 32% der Theorie.

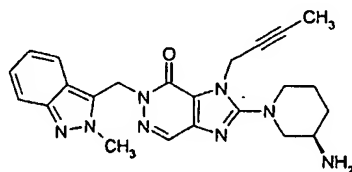
$C_{25}H_{27}N_7O_2$  (457.54)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 458$

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

### Beispiel 210

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2-methyl-2H-indazol-3-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 84% der Theorie.

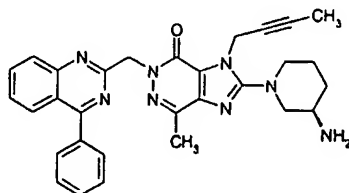
$C_{23}H_{26}N_8O$  (430.52)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 431$

- 15 Rf-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

### Beispiel 211

- 20 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-7-methyl-5-(4-phenyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

- 25 Ausbeute: 29% der Theorie.

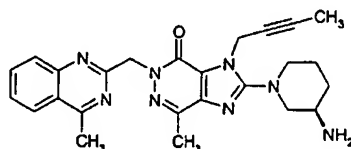
$C_{30}H_{30}N_8O$  (518.63)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 519$

Rf-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 8 : 2)

### Beispiel 212

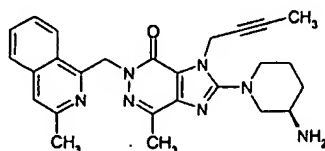
- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-7-methyl-5-(4-methyl-chinazolin-2-yl)methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.  
 Ausbeute: 61% der Theorie.  
 $C_{25}H_{28}N_8O$  (456.55)  
 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 457$   
 15 Rf-Wert: 0.27 (Kieselgel; Dichlormethan / Methanol 9 : 1)

### Beispiel 213

- 20 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-7-methyl-5-(3-methyl-isochinolin-1-yl)methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



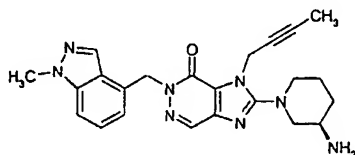
- Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.  
 25 Ausbeute: 56% der Theorie.  
 $C_{26}H_{29}N_7O$  (455.57)  
 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 456$

Rf-Wert: 0.53

(Kieselgel RP-8; Wasser / Acetonitril / Trifluoressigsäure 50 : 50 : 0.1)

#### Beispiel 214

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(1-methyl-1H-indazol-4-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

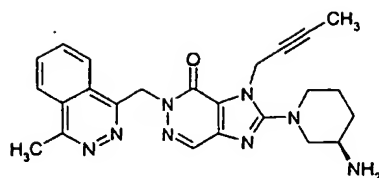


- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.  
Ausbeute: 45% der Theorie.  
 $C_{23}H_{26}N_8O$  (430.52)  
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 431$
- 15 HPLC-Analytik:  
Die HPLC-Analytik erfolgte unter folgenden experimentellen Bedingungen:  
Säule: Xterra MS18; 3.5 $\mu$ m; 4.6 x 50 mm  
Fluß: 1mL/min  
Fließmittel A: Wasser / 0.1% Trifluoressigsäure  
20 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1% Trifluoressigsäure  
Gradient: 5% B  $\rightarrow$  98% B innerhalb 5 min.; 98% B halten bis 7.5 min.  
Für diese Substanz wurde eine Retentionszeit von 3.13 min. beobachtet.

#### Beispiel 215

- 25 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-phthalazin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

95



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

5 Ausbeute: 48% der Theorie.

$C_{24}H_{26}N_8O$  (442.53)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 433$

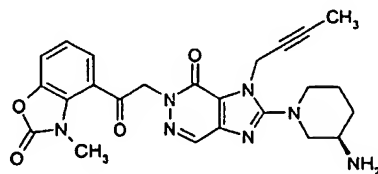
HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 2.53 min.

10

### Beispiel 216

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-[2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-4-yl)-2-oxo-ethyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



15

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 36% der Theorie.

20  $C_{24}H_{25}N_7O_4$  (475.51)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 476$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

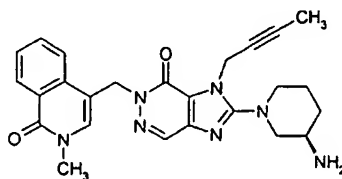
Retentionszeit: 3.30 min.



**Beispiel 217**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2-methyl-2H-isochinolin-1-on-4-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 18% der Theorie.

10  $C_{25}H_{27}N_7O_2$  (457.54)

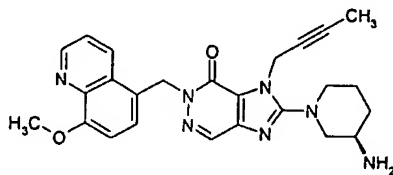
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 458$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 2.67 min.

15 **Beispiel 218**

2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(8-methoxy-chinolin-5-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



20

Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 33% der Theorie.

$C_{25}H_{27}N_7O_2$  (457.54)

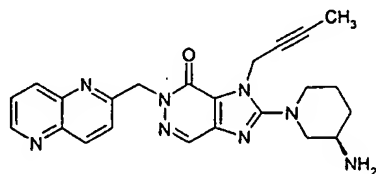
25 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 458$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 3.18 min.

### Beispiel 219

2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-([1,5]naphthyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 25% der Theorie.

$C_{23}H_{24}N_8O$  (428.50)

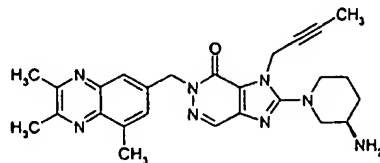
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 429$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 2.06 min.

### Beispiel 220

2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 76% der Theorie.

$C_{26}H_{30}N_8O$  (470.58)

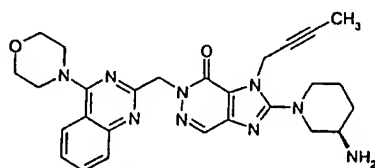
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 471$

HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 3.44 min.

### Beispiel 221

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-morpholin-4-yl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 71% der Theorie.

$C_{27}H_{31}N_9O_2$  (513.61)

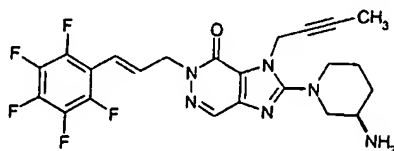
Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 514$

- 15 HPLC-Analytik (siehe Beispiel 214):

Retentionszeit: 1.76 min.

### Beispiel 222

- 20 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(3-pentafluorphenyl-allyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 25 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 89% der Theorie.

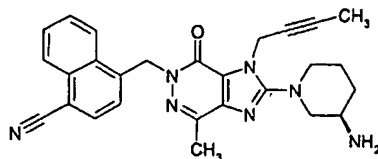
$C_{23}H_{21}F_5N_6O$  (492.46)

Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 493$

Rf-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan / Ethanol 9 : 1)

### Beispiel 223

- 5 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-7-methyl-5-(4-cyano-naphthalin-1-yl)methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- 10 Hergestellt analog Beispiel 1j durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan.  
 Ausbeute: 66% der Theorie.  
 $C_{27}H_{27}N_7O$  (465.56)  
 Massenspektrum:  $(M + H)^+ = 466$   
 15 Rf-Wert: 0.62  
 (Kieselgel RP-8; Wasser / Acetonitril / Trifluoressigsäure 50 : 50 : 0.1)

### Beispiel 224

- 20 Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

|    |                              |               |
|----|------------------------------|---------------|
|    | Wirksubstanz                 | 75,0 mg       |
|    | Calciumphosphat              | 93,0 mg       |
| 25 | Maisstärke                   | 35,5 mg       |
|    | Polyvinylpyrrolidon          | 10,0 mg       |
|    | Hydroxypropylmethylcellulose | 15,0 mg       |
|    | Magnesiumstearat             | <u>1,5 mg</u> |
|    |                              | 230,0 mg      |

Herstellung:

- Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit
- 5 einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

- Kerngewicht: 230 mg
- 10 Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge glänzt.

- 15 Dragéegewicht: 245 mg.

**Beispiel 225**Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

- 20 Zusammensetzung:
- 1 Tablette enthält:
- |                        |               |
|------------------------|---------------|
| Wirksubstanz           | 100,0 mg      |
| Milchzucker            | 80,0 mg       |
| Maisstärke             | 34,0 mg       |
| 25 Polyvinylpyrrolidon | 4,0 mg        |
| Magnesiumstearat       | <u>2,0 mg</u> |
|                        | 220,0 mg      |

Herstellungsverfahren:

- 30 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C

wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt.  
Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
5 und einseitiger Teilkerbe.

### Beispiel 226

#### Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

|    |                      |               |
|----|----------------------|---------------|
| 10 | 1 Tablette enthält:  |               |
|    | Wirksubstanz         | 150,0 mg      |
|    | Milchzucker pulv.    | 89,0 mg       |
|    | Maisstärke           | 40,0 mg       |
|    | Kolloide Kieselsäure | 10,0 mg       |
| 15 | Polyvinylpyrrolidon  | 10,0 mg       |
|    | Magnesiumstearat     | <u>1,0 mg</u> |
|    |                      | 300,0 mg      |

#### Herstellung:

20 Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung

25 werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

**Beispiel 227**Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

|   |                   |               |
|---|-------------------|---------------|
| 5 | Wirkstoff         | 150,0 mg      |
|   | Maisstärke getr.  | ca. 180,0 mg  |
|   | Milchzucker pulv. | ca. 87,0 mg   |
|   | Magnesiumstearat  | <u>3,0 mg</u> |
|   |                   | ca. 420,0 mg  |

10

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

**Beispiel 228**

20 Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

|    |                                   |                 |
|----|-----------------------------------|-----------------|
|    | Wirkstoff                         | 150,0 mg        |
|    | Polyethylenglykol 1500            | 550,0 mg        |
| 25 | Polyethylenglykol 6000            | 460,0 mg        |
|    | Polyoxyethylensorbitanmonostearat | <u>840,0 mg</u> |
|    |                                   | 2000,0 mg       |

Herstellung:

30 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

**Beispiel 229**Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

|    |                                 |           |
|----|---------------------------------|-----------|
| 5  | Wirkstoff                       | 1,00 g    |
|    | Carboxymethylcellulose-Na-Salz  | 0,10 g    |
|    | p-Hydroxybenzoesäuremethylester | 0,05 g    |
|    | p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0,01 g    |
|    | Rohrzucker                      | 10,00 g   |
| 10 | Glycerin                        | 5,00 g    |
|    | Sorbitlösung 70%ig              | 20,00 g   |
|    | Aroma                           | 0,30 g    |
|    | Wasser dest.                    | ad 100 ml |

15 Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des

20 Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25 **Beispiel 230**Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

|    |                       |           |
|----|-----------------------|-----------|
|    | Wirkstoff             | 10,0 mg   |
| 30 | 0,01 N Salzsäure s.q. |           |
|    | Aqua bidest           | ad 2,0 ml |



Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5 **Beispiel 231**Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

|    |                       |            |
|----|-----------------------|------------|
|    | Wirkstoff             | 50,0 mg    |
| 10 | 0,01 N Salzsäure s.q. |            |
|    | Aqua bidest           | ad 10,0 ml |

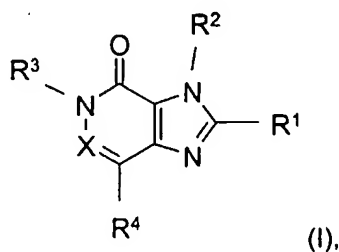
Herstellung:

15 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10 X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R<sup>5</sup>,wobei R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,15 R<sup>1</sup> eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Position durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

20

oder eine durch eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,wobei die C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist  
oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe durch eine  
25 -NH- Gruppe ersetzt ist,R<sup>2</sup> eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkynylgruppe,

5

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylmethylgruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylmethylgruppe,

10 oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-,  
Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder  
Pyrazinylmethylgruppe,

R<sup>3</sup> eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

15

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Halogenatom, eine Cyano-, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Naphthyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

20 eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

25

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, [Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

30 eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>1.3</sub>-alkylgruppe,

5 wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1.3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Morpholin-4-yl-, Pyridyl- oder Phenylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

10 die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1.3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1.3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

15 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1.3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1.3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

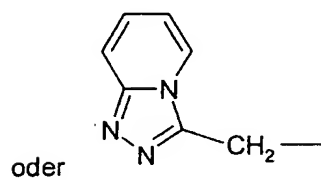
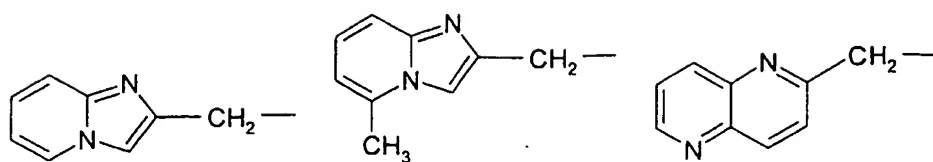
20 eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1.3</sub>-Alkyl- oder Phenyl-C<sub>1.3</sub>-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

25 und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine oder zwei C<sub>1.3</sub>-Alkylgruppen oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann, ankondensiert sein kann

30 und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,

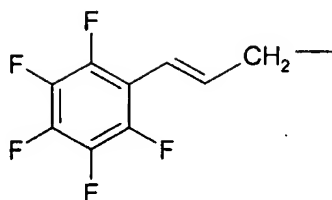
eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln

108

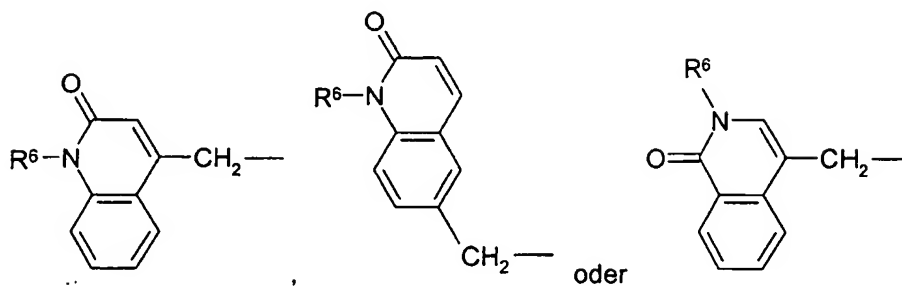


5

eine Gruppe der Formel



10 oder eine Gruppe der Formeln



in der R<sup>6</sup> jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

15 und R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

- 5 und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, und deren Salze.

10

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe,

15

R<sup>1</sup> eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder Piperidin-3-yl-aminogruppe,

- 20 R<sup>2</sup> eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome, durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

25

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

eine Cyclopropylmethylgruppe,

- 30 eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe.

R<sup>3</sup> eine lineare oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Cyano-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl- oder  
5 Naphthyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,  
10

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-  
carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, [Di-(C<sub>1-3</sub>-  
alkyl)-amino]-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, C<sub>3-6</sub>-  
Cycloalkyl-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-  
15 amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine (3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazolyl)-carbonylmethylgruppe,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,  
20

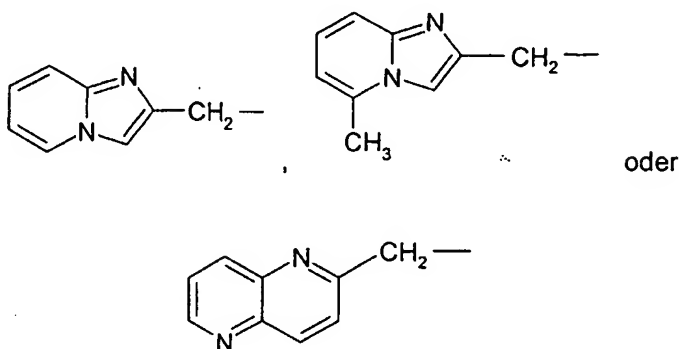
eine Heteroaryl-methylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Pyridyl- oder Phenylgruppe  
25 substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Thiazolyl-,  
Oxazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Oxadiazolyl-,  
Thiadiazolyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Hetero-  
30 arylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring, der  
gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine oder zwei Methylgruppen  
oder durch eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,  
ankondensiert sein kann

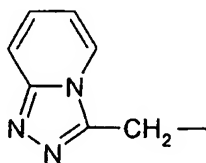
und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,

- 5 eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formeln

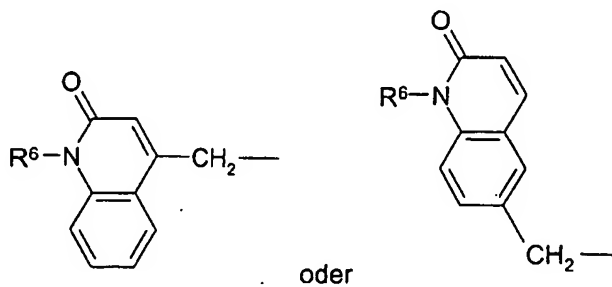


10

- eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



- 15 oder eine Gruppe der Formeln



in der  $R^6$  jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,



und R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten,

5 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

10

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und

20 R<sup>1</sup> eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

25 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

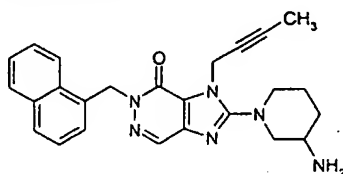
X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in Anspruch 2 oder 3 erwähnt definiert sind und

30 R<sup>2</sup> eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet,

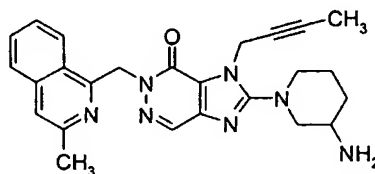
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

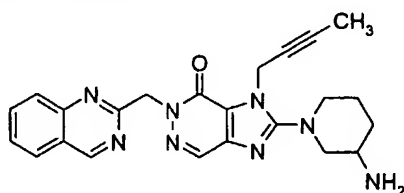
- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



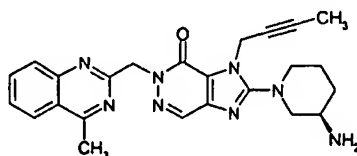
- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



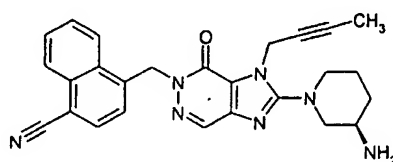
- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- (4) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

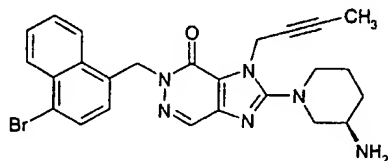


- (5) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-cyano-naphthalin-1-yl-methyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



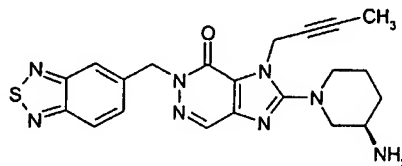
5

- (6) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-bromnaphth-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



10

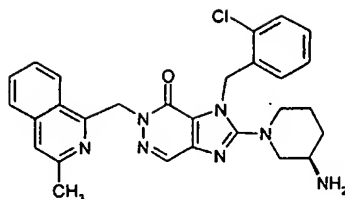
- (7) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl-methyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



15

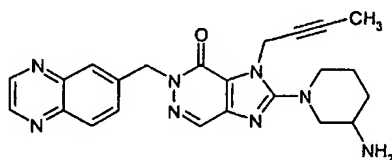
- (8) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-chlorbenzyl)-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

115

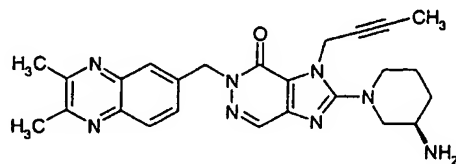


- (9) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

5

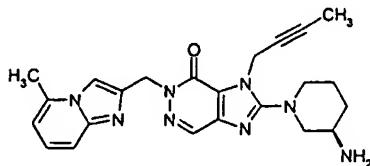


- (10) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2,3-dimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



10

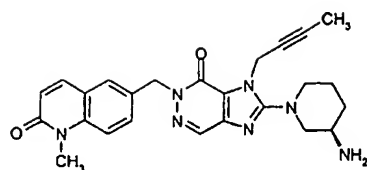
- (11) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(5-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



15

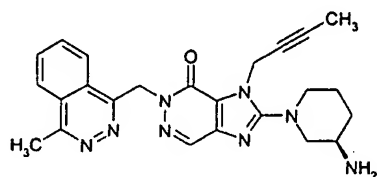
- (12) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(1-methyl-1H-chinolin-2-on-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

116



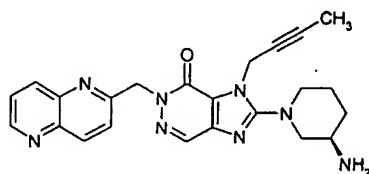
- (13) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(4-methyl-phthalazin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

5



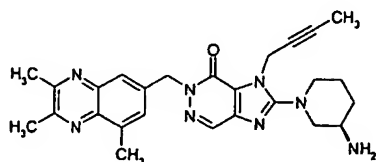
- (14) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-([1,5]naphthyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

10



- (15) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(but-2-ynyl)-5-(2,3,8-trimethyl-chinoxalin-6-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

15



20

sowie deren Enantiomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines Salzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

15

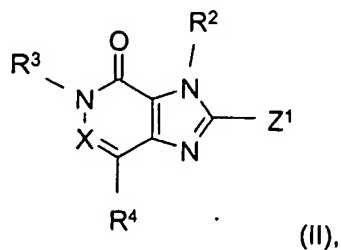
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

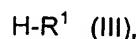
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und Z<sup>1</sup> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe bedeutet,

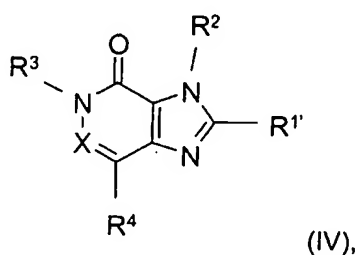
- 5 mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder

10

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 15 in der R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und R<sup>1'</sup> eine der eingangs für R<sup>1</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, geschützt wird und

- 20 gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

25

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/13648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D487/04 A61P5/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P, X       | WO 03 104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA<br>( ) 18 December 2003 (2003-12-18)<br>Caplus-Rn's:<br>635720-58-0; 635720-62-6; 635729-64-8;<br>635720-88-6; 635720-90-0; 635721-58-3;<br>635721-02-7; 635721-04-9; 635721-58-3;<br>635721-74-3; 635721-88-9; 635722-16-6;<br>635722-20-2 | 1, 2, 4,<br>6-9       |
| A          | WO 02 14271 A (AKAHOSHI FUMIHIKO ; HAYASHI YOSHIHARU (JP); SAKASHITA HIROSHI (JP); )<br>21 February 2002 (2002-02-21)<br>the whole document   | 1-10                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040. Tr. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, A



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/13648

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03104229 A                             | 18-12-2003          | WO 03104229 A1             | 18-12-2003          |
| WO 0214271 A                              | 21-02-2002          | AU 7775401 A               | 25-02-2002          |
|   |                     | BR 0113146 A               | 24-06-2003          |
|   |                     | CA 2418656 A1              | 21-02-2002          |
|   |                     | CN 1441779 T               | 10-09-2003          |
|   |                     | EP 1308439 A1              | 07-05-2003          |
|   |                     | HU 0300746 A2              | 28-10-2003          |
|   |                     | WO 0214271 A1              | 21-02-2002          |
|   |                     | NO 20030619 A              | 26-02-2003          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/13648

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D487/04 A61P5/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P, X       | WO 03 104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA<br>( ) 18. Dezember 2003 (2003-12-18)<br>Caplus-Rn's:<br>635720-58-0; 635720-62-6; 635729-64-8;<br>635720-88-6; 635720-90-0; 635721-58-3;<br>635721-02-7; 635721-04-9; 635721-58-3;<br>635721-74-3; 635721-88-9; 635722-16-6;<br>635722-20-2 | 1, 2, 4,<br>6-9    |
| A          | WO 02 14271 A (AKAHOSHI FUMIHIKO ; HAYASHI YOSHIHARU (JP); SAKASHITA HIROSHI (JP);)<br>21. Februar 2002 (2002-02-21)<br>das ganze Dokument   | 1-10               |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erschließen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3015

Befolmächtigter Bediensteter

Schmid, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/13648

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |             | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------|
| WO 03104229  | A | 18-12-2003                    | WO                                | 03104229 A1 | 18-12-2003                    |
| WO 0214271   | A | 21-02-2002                    | AU                                | 7775401 A   | 25-02-2002                    |
|  |   |                               | BR                                | 0113146 A   | 24-06-2003                    |
|  |   |                               | CA                                | 2418656 A1  | 21-02-2002                    |
|  |   |                               | CN                                | 1441779 T   | 10-09-2003                    |
|  |   |                               | EP                                | 1308439 A1  | 07-05-2003                    |
|  |   |                               | HU                                | 0300746 A2  | 28-10-2003                    |
|  |   |                               | WO                                | 0214271 A1  | 21-02-2002                    |
|  |   |                               | NO                                | 20030619 A  | 26-02-2003                    |